

KLINISCHE
BEDEUTUNG DER SEKUNDÄREN
THROMBOZYTÖSE BEI PATIENTEN
MIT CHRONISCHER
POLYARTHRITIS

Sylvia Apelt

Diss
München
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554004_0052

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. N. Zöllner

KLINISCHE BEDEUTUNG DER SEKUNDÄREN THROMBOZYTÖSE BEI
PATIENTEN MIT CHRONISCHER POLYARTHRITIS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Sylvia Apelt
aus München
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Schattenkirchner
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. N. Zöllner
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 2. 1985

Inhaltsübersicht:

Seite:

1. 1:	<u>Einleitung:</u>	1
1. 2:	Klinisches Bild der chronischen Polyarthrit	1
1. 3:	Veränderungen des roten Blutbildes bei chronisch entzündlichen Erkrankungen	2
1. 4:	Veränderungen von rotem Blutbild und Serum- proteinen bei der chronischen Polyarthrit	3
1. 5:	Primäre und sekundäre Thrombozytose	3
2:	<u>Literaturübersicht:</u>	4
2. 1:	Häufigkeit einer Thrombozytose bei der chronischen Polyarthrit	4
2. 2:	Thrombozytose und Aktivität der chronischen Polyarthrit	4
2. 3:	Pathogenese der Thrombozytose bei der chronischen Polyarthrit	7
2. 4:	Klinische Bedeutung primärer und sekundärer Thrombozytosen für das Gefäßsystem	9
2. 5:	Einfluß von Medikamenten auf Thrombozyten und Blutgerinnung	11
2. 5. 1:	Basistherapie und Thrombozytenzahl	12
2. 5. 2:	NSAR und Thrombozytenzahl	12
2. 5. 3:	Basistherapie und Gerinnungssystem	13
2. 5. 4:	NSAR und Gerinnungssystem	13
2. 5. 5:	Einfluß von Kortikoiden	13
3. 1:	<u>Fragestellung:</u>	15
3. 2:	Auswertungsplan:	15

	Seite:
4:	<u>Methode:</u> 16
4. 1:	Patienten 16
4. 2:	Untersuchung 16
4. 3:	Laboruntersuchung 18
4. 3. 1:	Blutgerinnungsuntersuchungen 19
4. 3. 2:	Immunologische Untersuchungen 21
5:	<u>Ergebnisse:</u> 24
5. 1:	Allgemeine und rheumatologische Befunde 24
5. 2:	Gefäßuntersuchung 37
5. 3:	Laborergebnisse 42
5. 3. 1:	Ergebnisse der Blutgerinnungsuntersuchungen 56
5. 3. 2:	Immunologische Ergebnisse 61
6:	<u>Diskussion:</u> 64
6. 1:	Allgemeine und rheumatologische Befunde 64
6. 2:	Gefäß Erkrankungen bei chronischer Polyarthrit thrititis mit Thrombozytose 66
6. 3:	Laborbefunde 68
6. 3. 1:	Blutgerinnung 71
6. 3. 2:	Immunologie der chronischen Polyarthrit thrititis 76
7:	<u>Zusammenfassung:</u> 82
8:	<u>Anhang:</u> 84
9:	<u>Literaturliste:</u> 89

1. 1: Einleitung:

Bei erhöhten Thrombozytenwerten spricht man von Thrombozytose, wobei man eine primäre Form oder "essentielle Thrombozythämie", die zu den myeloproliferativen Syndromen gehört, von der sekundären oder reaktiven Thrombozytose unterscheidet, die bei einer Reihe unterschiedlicher Erkrankungen, wie zum Beispiel der chronischen Polyarthrititis, vorkommt (80).

Bei einer Thrombozytose kann es sowohl zu einer hämorrhagischen Diathese, als auch zu thrombotischen Komplikationen im arteriellen und venösen Bereich kommen (2, 10, 44). Über Gefäß Erkrankungen bei sekundärer Thrombozytose ist in der Literatur nur wenig bekannt, jedoch gibt es einen Fallbericht über rezidivierende, arterielle Thrombembolien bei einem Patienten mit chronischer Polyarthrititis und Thrombozytose (22).

Die vorliegende Untersuchung geht der Frage nach, inwieweit bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis, die im Verlauf ihrer Erkrankung eine Erhöhung der Thrombozytenzahl aufwiesen, thromboembolische Gefäßkomplikationen festzustellen sind, und ob ein Zusammenhang mit bestimmten Krankheitsmanifestationen besteht.

1. 2: Klinisches Bild der chronischen Polyarthrititis:

Die chronische Polyarthrititis ist eine immunpathologische chronische Entzündung mit vorwiegendem Befall der Gelenke, wahrscheinlich den Autoimmunkrankheiten zugehörig. Sie kommt in Abhängigkeit von geographischen Faktoren bei 1 - 3 Prozent der Bevölkerung vor, wobei Frauen vier mal häufiger als Männer erkranken. Die Krankheit beginnt in 75 Prozent schleichend, bei dem Rest subfebril bis akut mit Fieber und plötzlichen Gelenkergüssen (38). Klinisch ist die c. P. charakterisiert durch einen schubweise progredienten Verlauf, der zunächst mit schmerzhaften Gelenkschwellungen, besonders im Bereich der Hände und Füße, beginnt und dann zentripetal fortschreitet. Typischerweise sind die Fingergrund- und Mittelgelenke, die Handwurzel- und Zehen-

grundgelenke betroffen, wobei die Symmetrie der Gelenkmanifestationen charakteristisch ist.

Die Angabe der Patienten über Steifigkeit der Fingergelenke am Morgen (Morgensteife) ist ein wichtiges Leitsymptom der chronischen Polyarthrititis.

Selten findet man bei der c. P. extraartikuläre Krankheitsmanifestationen z.B. an der Haut, an inneren Organen oder am Nervensystem. Die bei etwa 20 Prozent der Patienten vorkommenden subkutanen Rheumaknoten zeigen die Aktivität der Erkrankung und eine Neigung zu progredientem Verlauf an (37).

Histologisch ist die Synovitis der c. P. gekennzeichnet durch Hypertrophie, Hyperplasie und Riesenzellbildung mit oberflächlicher Ulzeration und Organisation von Fibrinexsudaten. Man sieht eine dichte Infiltration von Lymphozyten und Plasmazellen mit lymphoider Anordnung sowie Keimzentren (50).

Der zerstörende Mechanismus der c. P. besteht darin, daß es im Synovialgewebe im Anschluß an einen exsudativen Schub zu Wucherungen ortsständiger Bindegewebszellen kommt, die auf den hyalinen Gelenkknorpel übergreifen können und über lysosomale Enzyme den Knorpel zerstören. Dieser Vorgang ist auf einige Tage begrenzt, wiederholt sich jedoch im Rahmen der systemischen Erkrankung immer wieder und führt schließlich zum progressiven Untergang des Gelenks (26).

1. 3: Veränderungen des roten Blutbildes bei chronisch entzündlichen Erkrankungen:

Bei Absinken der Erythrozytenzahl, der Hämoglobinkonzentration oder des Hämatokritwertes unter die entsprechende Norm liegt eine Anämie vor. Bei chronisch entzündlichen Erkrankungen kommt es zu einer sogenannten Infektanämie, die zunächst normozytär ist, mit Tendenz zu zunehmender Mikrozytose.

Die Anämie ist Folge von

- 1: Verkürzung der Erythrozytenlebenszeit,
- 2: mangelhafter Bildung von Erythropoetin und
- 3: erniedrigtem Eisenangebot an die Erythroblasten (29).

Es kommt zu einem Abwandern des Eisens in die Zellen des RES mit nachfolgender Hyposiderinämie. Da Hyposiderinämie und Anämie bei Infekt- und Tumorerkrankungen durch eine Verschiebung des Eisens innerhalb seiner Kompartimente zustandekommen, finden wir laborchemisch eine Erniedrigung des Serumeisenspiegels, eine reduzierte Sättigung der Eisenbindungskapazität und meistens einen Anstieg des Serumferritins (4).

1. 4: Veränderungen von rotem Blutbild und Serumproteinen bei der chronischen Polyarthrits:

Bei aktiver c. P. kommt es zu einer milden Anämie mit einem Hämoglobingehalt von 9 - 11 g / 100 ml. Die Anämie entwickelt sich innerhalb des ersten Monats der Erkrankung und bleibt bemerkenswert konstant. Typischerweise ist die Anämie normochrom und normozytär, kann aber auch hypochrom und mikrozytär sein, mit einem MCV Wert um 80. Der Serumeisenspiegel ist bei der c. P. immer niedrig und die totale Eisenbindungskapazität ist oft vermindert (36, 49).

Dazu kommen Veränderungen der Serumproteine, besonders die Verminderung des Serumalbumins und Erhöhung der α_2 und gamma Globulinfraktion, während die α_1 und beta Globuline nicht signifikant verändert sind (9).

1. 5: Primäre und sekundäre Thrombozytose:

Bei erhöhten Thrombozytenzahlen im peripheren Blut unterscheidet man primäre und sekundäre Formen: Zu den Erkrankungen mit primärer Thrombozytose zählen die essentielle Thrombozythämie und andere Erkrankungen im Rahmen eines myeloproliferativen Syndroms (Polyzythämia vera, chronisch myeloische Leukämie und Osteomyelosklerose) (2, 80).

Zu einer sekundären Thrombozytose kann es u.a. kommen bei Infektionen, Nierenerkrankungen, Leberzirrhose, nach Alkoholentzug, bei malignen Erkrankungen, postoperativ, nach Splenektomie, nach akutem Blutverlust, Colitis ulcerosa, M. Crohn, Anämien, Polymyalgia rheumatika, Spondylitis ankylosans, Arthritis psoriatica, Gicht und bei der chronischen Polyarthrititis (70, 73, 74, 80).

2. Literaturübersicht:

2. 1: Häufigkeit einer Thrombozytose bei der chronischen Polyarthrititis:

Über die Häufigkeit des Vorkommens einer Thrombozytose bei der c. P. finden sich in Abhängigkeit der Selektion der Patienten sehr unterschiedliche Angaben in der Literatur:

- Hernandez (39) fand Thrombozytose bei c. P. Patienten in 12 Prozent (24 von 200 vorwiegend ambulanten Patienten),
- Selroos (70) in -3 Prozent (38 von 115 stationären Patienten),
- Colli (15) in 45 Prozent (9 von 20 Patienten) und
- Hutchinson (41) in 52 Prozent (39 von 75).

2. 2: Thrombozytose und Aktivität der chronischen Polyarthrititis:

Einig sind sich alle Untersucher darin, daß ein Zusammenhang besteht zwischen der Aktivität der Erkrankung und dem Auftreten der Thrombozytose (24, 25, 41, 70, 71).

Wir wollen die berichteten Zusammenhänge zwischen Thrombozytose und dem Auftreten anderer laborchemischer Kenngrößen im Einzelnen darstellen:

- Farr (24, 25) und Hernandez (39) sowie Smith (71) fanden eine signifikante Korrelation bei c. P. Patienten mit Thrombozytose mit einer erhöhten BKS gegenüber den c. P. Patienten ohne Thrombozytose.

- Farr (24), Hernandez (39), Hutchinson (41) und Selroos (70) fanden eine signifikante Beziehung zwischen Thrombozytose und Anämie bzw. vermindertem Hämoglobingehalt.
- Farr (24) und Hernandez (39) fanden, daß c. P. Patienten mit Thrombozytose signifikant niedrigere Albuminwerte hatten, als c. P. Patienten ohne Thrombozytose.
- Farr (24) und Selroos (70) fanden auch eine positive Korrelation zwischen Thrombozytose und erhöhten Leukozytenzahlen.
- Während Selroos (70) eine Korrelation zwischen den Parametern "erhöhte Thrombozyten" und "erniedrigtes Serum-eisen" gegenüber den Patienten ohne Thrombozytose feststellte, fand Hutchinson (41) hierin keine signifikante Beziehung.
- Farr (24, 25) und Hutchinson (41) sahen auch bei den Patienten mit Thrombozytose eine signifikant erhöhte Plasmasviskosität gegenüber den Patienten ohne Thrombozytose.
- Unterschiedlich sind die Angaben über einen Zusammenhang zwischen Thrombozytose und Rheumafaktor: Während Hernandez (39) keine Beziehung fand, geben Farr (23, 24) und Selroos (70) eine Korrelation zwischen Thrombozytose und Höhe der RF Titer an.

In der Studie von Hernandez (39) zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Thrombozytose und Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung sowie den Klinischen oder radiologischen Stadien nach Steinbrocker.

Selroos fand in seiner Untersuchung, daß Thrombozytose bei chronischer Polyarthrits am häufigsten unter den Patienten mit einer Erkrankungsdauer unter einem Jahr aufgetreten war (70).

Hutchinson (41) fand eine signifikante Beziehung zwischen Thrombozytose und Hautvasculitis. Extraartikuläre Manifestationen der chronischen Polyarthrititis wie Lymphadenopathie, interstitielle Lungenfibrose, Sjögren Syndrom und periphere Polyneuropathie fand er nur bei Patienten mit gleichzeitig vorhandener Thrombozytose, jedoch war die Zahl der untersuchten Fälle zu klein, um statistische Schlüsse zu ziehen.

Allerdings ist der Zusammenhang von Thrombozytose und Aktivität der Erkrankung nicht spezifisch für die chronische Polyarthrititis. Valentini (73, 74) wies darauf hin, daß auch bei der Sklerodermie und anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises eine Beziehung zwischen der Aktivität der Entzündung und Thrombozytose besteht und Farr (25) konnte das auch bei Patienten mit M. Crohn bestätigen. Ebenso weisen auch viele c. P. Patienten keine Thrombozytose auf, wenngleich das klinische und humorale Bild auf das Bestehen eines akuten Entzündungsprozesses hinweisen (74).

Margaretten (52) nahm aufgrund seiner tierexperimentellen Ergebnisse (Hemmung der aktiven Arthusreaktion durch Antiserum gegen Thrombozyten) an, daß Thrombozyten eine wesentliche Rolle bei der immunologischen Entzündung spielen. Die Arthusreaktion war vollständig gehemmt, wenn durch das Antiserum eine Thrombopenie induziert wurde. Der Autor nimmt daher an, daß die vasoaktiven Substanzen, die die Exsudation von antikörperreichem Plasma aus den Blutgefäßen in den Extravaskulärraum verursachen, aus den Thrombozyten stammen. Die dann entstehenden Antigen - Antikörper Komplexe lagern sich im extravaskulären Gewebe ab und bilden so die Basis für die vaskuläre und perivaskuläre Entzündung, die die Arthusreaktion charakterisiert.

2. 3: Pathogenese der Thrombozytose bei der chronischen Polyarthrit:

In der vorliegenden Arbeit können wir aufgrund von methodischen Grenzen lediglich Zusammenhänge zwischen Thrombozytose und Aktivität der Grunderkrankung sowie Gefäßerkrankungen aufzeigen. Angaben zur vermuteten Entstehung der Thrombozytose bei c. P. Patienten entnehmen wir zusammenfassend der Literatur:

- In älteren Veröffentlichungen nahmen einige Autoren an, daß die Thrombozytose bei der c. P. eine Folge der chronischen Anämie sei, die für die aktive Erkrankung typisch ist. So nahmen Mowat und Hothersall (55) an, daß, da es sowohl bei akutem als auch bei chronischem Blutverlust zu Thrombozytose kommen kann, die Thrombozytose bei der c. P. durch die chronische Anämie zustandekäme.
- Allerdings fand Hutchinson (41) in seiner Untersuchung an 75 c. P. Patienten keinen Zusammenhang zwischen Thrombozytose und gastrointestinalem Blutverlust, obwohl er eine umgekehrte Korrelation zwischen hohen Thrombozytenwerten und niedrigem Hb fand.
- Ebbe stellte fest, daß die Thrombozyten - Hämostase durch einen humoralen Faktor, das Thrombopoetin geregelt wird und daß dieses die Größe, Zahl und Reifungsgrad der Megakaryozyten bestimmt (21).
- Pitney (58) nahm an, daß das Thrombopoetin chemisch dem Erythropoetin verwandt sein könnte, da Patienten mit einer chronischen Anämie und persistierender Retikulozytose sowie erhöhten Erythropoetinspiegeln höhere Thrombozytenzahlen haben. Daher könnte es zu Thrombozytose kommen, wenn Erythropoetin bei anämischen Patienten erhöht ist (41).
- Auf der anderen Seite könnte Thrombozytose auch durch erhöhte Plättchen - Destruktion, vermehrten Verbrauch oder durch veränderte Verteilung ausgelöst werden.

Garg et al. (30) zeigten, daß Thrombozytolyse und verkürzte Thrombozytenlebenszeit mit Zunahme der Megakaryozytenreifung verbunden war.

Obwohl Selroos (70) eine normale Megakaryozytopoese bei der Knochenmarkuntersuchung seiner c. P. Patienten fand, nahmen Hutchinson et al. (41) an, daß die Thrombozytose eine kompensatorische Überproduktion sekundär zu vermehrtem Verbrauch darstellt. Sie fanden bei 3 c. P. Patienten mit Thrombozytose eine verminderte Thrombozytenlebenszeit und einen erhöhten Thrombozytenumsatz. Sie fanden auch verminderte Fibrinogenlebenszeit und erhöhten Fibrinogenumsatz und beides war bei den Patienten mit Thrombozytose am meisten ausgeprägt. Bei 2 von 3 Patienten mit Thrombozytose zeigte sich eine erhöhte Aufnahme von ⁷⁵Selenomethionin in floride entzündeten Gelenken im Vergleich zu nicht akut entzündeten Gelenken, wobei es unklar blieb, ob die vermehrte Anreicherung durch Thrombozyten, Fibrin oder durch beides zustandegekommen war. Die Autoren nehmen an, daß die Thrombozytose bei c. P. mit immunologischen Erscheinungen in Verbindung steht, da die Vermehrung von Thrombozyten bei der Produktion von Mikrothromben in der entzündeten Synovialis sekundär ist und den lokalen Blutplättchenverbrauch ausgleicht.

Vollertsen et al. (76) fanden ebenfalls eine verminderte Thrombozytenlebenszeit bei 8 von 14 c. P. Patienten, wovon insgesamt 7 eine Thrombozytose hatten. In ihrer Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Thrombozytose und verkürzter Thrombozytenlebenszeit. Die Autoren vermuten deshalb vermehrte Thrombozytenproduktion infolge von vermehrtem Verbrauch. Farr et al. (24) fanden in Studien mit ¹¹¹Indium markierten Thrombozyten bei 4 von 8 c. P. Patienten verminderte Thrombozytenlebenszeit, wobei diese 4 Patienten die größte Entzündungsaktivität und höchsten Thrombozytenzahlen (zwischen

0,69 und $1,0 \times 10^{12} / l$ zeigten. Aus dem Kurvenverlauf schlossen sie, daß die Thrombozyten aktiv entfernt wurden. Bei 2 Patienten wurde mit einer Gamma Kamera die Aktivität 24 Stunden nach Injektion markierter Thrombozyten gemessen: Sie hatte sich in aktiv entzündeten Gelenken, nicht aber in inaktiven Gelenken angereichert, während die Anreicherung in der Milz normal erschien. Die Autoren nehmen daher auch Knochenmarküberproduktion infolge vermehrten Verbrauchs als Erklärung der Thrombozytose an.

Die Annahme, daß sich Thrombozyten in entzündeten Gelenken anreichern, wird auch durch die Ergebnisse von Farr et al. (23) unterstützt, die die Synovialflüssigkeit von Patienten mit Gelenkerkrankungen untersuchten. Die Thrombozyten waren in der Synovialflüssigkeit

1. bei den Patienten mit c. P. signifikant höher als bei Patienten mit nicht - entzündlicher Gelenkerkrankung (Osteoarthritis)
2. signifikant höher in aktiv entzündeten Gelenken als in inaktiven Gelenken und
3. bei c. P. Patienten mit Thrombozytose höher als bei Patienten ohne Thrombozytose im peripheren Blut.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Ursache der Thrombozytose bei der chronischen Polyarthrititis ungeklärt ist. Die meisten Untersuchungen stimmen darin überein, daß übermäßige Thrombopoetinproduktion zu Thrombozytenvermehrung führt und daß immunologische Mechanismen eine veränderte Verteilung und vermehrten Verbrauch der Thrombozyten induzieren.

2. 4: Klinische Bedeutung primärer und sekundärer Thrombozytose für das Gefäßsystem:

Exzessive Thrombozytose (vor allem im Rahmen der essentiellen

Thrombozythämie) kann sowohl zu hämorrhagischer Diathese als auch häufig zu thrombotischen Komplikationen führen (2,44). Darüberhinaus werden primäre und sekundäre Thrombozytose auch in der Differentialdiagnose der arteriellen Durchblutungsstörung genannt: "Thrombozytose (essentielle oder symptomatische) begünstigt nicht nur die Entstehung von Verschlüssen in größeren, sondern vor allem auch in kleineren Arterien". (10)

Nach Schoop "besitzen die Blutplättchen bei den meisten Gefäßkranken eine verstärkte Aggregationstendenz und Klebrigkeit, wodurch die Bildung von Abscheidungsthromben begünstigt werden dürfte". Neben anderen Faktoren kann die Durchströmung der Endstromgefäße durch eine Thrombozytenaggregation bei Thrombozytose erheblich behindert oder aufgehoben werden (6).

Hussain (40) fand in einer Studie von 10 Patienten mit essentieller Thrombozythämie ungewöhnlich häufig eine Manifestation arterieller Thrombosen. 6 Patienten hatten eine beginnende Gangrän der Zehen und einige entwickelten zusätzlich Verschlüsse der Unterschenkel- und größerer Arterien. Unter Busulfanbehandlung kam es gleichzeitig mit der Normalisierung der vorher stark erhöhten Thrombozytenzahl zu klinischer Besserung.

Zucker und Mielke (83) fanden in einer klinischen Studie bei 5 von 12 Patienten mit myeloproliferativem Syndrom wiederholte lebensbedrohliche Hämorrhagien und Venenthrombosen mit Lungenembolie, nicht aber bei den Patienten mit sekundärer Thrombozytose. Im Gegensatz zu den asymptomatischen Patienten fehlte bei den Patienten mit Hämorrhagie

bzw. Thrombose die Epinephrin - induzierte Thrombozytenaggregation und Plättchenfaktor 3 Aktivität.

Vreeken (77) berichtete über einen Patienten mit - wahrscheinlich - primärer Thrombozytose bei beginnender Polycythaemia vera, der rezidivierende Venenthrombosen mit Lungenembolie und zeitweise fehlende Fußarterienpulse in Zusammenhang mit hohen Thrombozytenzahlen hatte, ohne das Vorliegen weiterer Risikofaktoren. Vreeken fand eine pathologische spontane Thrombozytenaggregation und nimmt daher an, daß der Patient eine abnorme Thrombozytenfunktion hatte.

Nach unserem Wissen finden sich in der Literatur nur 2 Fallberichte über arterielle Thrombosen bei der chronischen Polyarthrititis:

Ehrenfeld (22) berichtete über einen Patienten mit c. P. und exzessiver Thrombozytose mit rezidivierenden arteriellen Thrombosen, der an massiver Thrombosierung der Aorta verstarb, trotz Behandlung mit Antikoagulantien, Kortikoiden und Azathioprin. Verschlüsse größerer Arterien waren in Zusammenhang mit Exazerbationen der Arthritis, hoher Thrombozytenzahl und hoher BKS aufgetreten. Da die Untersuchung der betroffenen Gefäße keinen Hinweis auf Entzündung der Gefäßwand ergab, nahm Ehrenfeld einen Zusammenhang zwischen der Thrombose und der Thrombozytose an.

Rudge (63) berichtete über einen Patienten mit c. P. und Arteriitis, bei dem es zum Verschuß großer peripherer Arterien und schließlich zur Unterschenkelamputation kam.

2. 5: Einfluß von Medikamenten auf Thrombozyten und Blutgerinnung:

Da fast alle unserer Patienten unter der Behandlung mit Basismedikamenten und oder nicht - steroidalen Antirheumatika (NSAR)

sowie Kortikoiden standen, wollen wir auf die mögliche Interferenz der Medikamente mit den Thrombozyten und dem Gerinnungssystem eingehen:

2.5.1: Basistherapie und Thrombozytenzahl:

Hutchinson (41) ging in seiner Untersuchung an 75 c. P. Patienten besonders der Frage nach, ob Thrombozytose in irgendeinem Zusammenhang mit Medikamenten stand. In je einem Fall trat eine Thrombozytose mit Beginn einer Gold- und einer D - Penicillaminbehandlung (DPN) auf. DPN und Steroide hatten die Patienten mit Thrombozytose öfters eingenommen, aber diese Patienten hatten auch eine aktivere Erkrankung. Insgesamt konnte Hutchinson keinen Zusammenhang zwischen Thrombozytose und Gold- oder Penicillaminbehandlung feststellen.

Bean (3) berichtete über 3 Patienten, bei denen eine Methotrexattherapie zu erheblicher Verbesserung der Arthritis und gleichzeitigem Abfall der Thrombozytenzahl führte.

2.5.2: NSAR und Thrombozytenzahl:

Hernandez (39) behandelte 24 c. P. Patienten zuerst mit Ibuprofen über einen Zeitraum von durchschnittlich 6,6 Monaten, anschließend mit Acetylsalicylsäure (ASS) über durchschnittlich 6,8 Monate. Jeweilige Bestimmungen der Thrombozytenzahl vor und nach der Behandlung ergaben keine signifikanten Veränderungen.

Hutchinson (41) fand in der oben erwähnten Studie keinen Zusammenhang zwischen Thrombozytose und ASS, Phenylbutazon und Indometacin.

3 Studien fanden keine Beeinflussung der Thrombocytenzahl durch Piroxicam (42, 53, 61).

2.5.3: Basistherapie und Gerinnungssystem:

Soweit uns bekannt, liegen keine Hinweise vor über mögliche Interferenz von Goldverbindungen, Chloroquinderivaten, DPN, Azathioprin und Endoxan auf das Gerinnungssystem.

2.5.4: NSAR und Gerinnungssystem:

Die antiproliferative Wirkung der NSAR beruht neben anderen Mechanismen auf einer Hemmung der Prostaglandinbiosynthese und Hemmung der Thrombozytenaggregation. Dies wurde im Einzelnen in therapeutischer Dosis nachgewiesen für ASS, Indometacin, Diclofenac und Piroxicam (14, 18, 20, 56, 57, 59, 79, 81). Als Mechanismus wird die Hemmung der Prostaglandin- und Thromboxansynthese durch eine Hemmung der Fettsäure-oxygenasen angenommen. Man konnte nachweisen, daß dies für eine Menge der pharmakologischen Wirkungen verantwortlich ist: zum Beispiel hemmt ASS die Bildung von Prostaglandin Endoperoxiden und Thromboxan, die starke Thrombozytenaggregatoren sind und hemmt dadurch die Thrombozytenaggregation (59, 76).

2.5.5: Einfluß von Kortikoiden:

Nach Gabe von Glukokortikoiden in pharmakologischer Dosis nimmt die Zahl der Eosinophilen und Lympozyten im peripheren Blut ab, die Gesamtzahl der Leukozyten und Thrombozyten nimmt zu. Die Lymphozytenzahl normalisiert sich nach einiger Zeit trotz fortlaufender Kortikoidbehandlung. Unter Kortikoiden kann es über vermehrte Brüchigkeit der Kapillaren zu Ekchymosen und Purpura kommen. Auch eine erhöhte Thrombose-neigung wurde unter Steroiden beobachtet, die besonders bei

Patienten mit Gefäßerkrankungen zu Komplikationen führen kann (27).

Trotz der möglichen Erhöhung der Thrombozytenzahl durch Kortikoide fand Hutchinson (41) keinen Zusammenhang zwischen Thrombozytose und Kortikoiden. Bei 3 Patienten war es unter hochdosierter Prednisontherapie zu einer Normalisierung der erhöhten Thrombozytenzahl gekommen, gleichzeitig mit Remission der Krankheitsaktivität.

Möglicherweise tritt die Erhöhung der Thrombozytenzahl unter Kortikoiden nur bei Patienten mit idiopathischer Thrombozytopenie und allergisch - toxischer Thrombozytopenie auf. Nach Beller (8) hängt die Erhöhung der Thrombozytenzahl unter Steroiden nicht mit der Thrombozytensynthese zusammen, sondern mit der immunsuppressiven Wirkung von Kortikoiden bei dieser Erkrankung.

Der gleiche Autor berichtete, daß Steroide in Abhängigkeit der Dosierung zu einer geringfügigen Zunahme der Gerinnungsfaktoren V, VII, VIII, Prothrombin und Fibrinogen führen.

3. 1: Fragestellung:

Anhand der Literaturergebnisse entwickeln wir für unsere Untersuchung folgende Hypothesen:

- 1: c. P. Patienten mit Thrombozytose im Verlauf ihrer Erkrankung haben eine progredient verlaufende Polyarthrititis mit hoher klinischer und laborchemischer Aktivität.
- 2: Patienten mit Thrombozytose haben häufig extraartikuläre Manifestationen ihrer Gelenkerkrankung wie zum Beispiel Rheumaknoten und Vasculitis.
- 3: c. P. Patienten mit Thrombozytose haben gleichzeitig eine hohe BKS, eine Anämie, erhöhte Leukozyten, ausgeprägte Verschiebungen der Serumproteine und hohe Viskosität- und Fibrinogenwerte im Serum verglichen mit c. P. Patienten ohne Thrombozytose.
- 4: Möglicherweise haben c. P. Patienten mit Thrombozytose überdurchschnittlich häufig arterielle Durchblutungsstörungen und venöse Thrombosen.

3. 2: Auswertungsplan:

Aufgrund der relativ kleinen Patientenzahl und der heterogenen Daten wollen wir auf eine statistische Bearbeitung des Datensatzes verzichten. In der Diskussion der Ergebnisse gehen wir stattdessen ausführlich auf die deutlich werdenden Tendenzen ein.

4: Methode:

4. 1: Patienten:

33 Patienten mit nach den ARA Kriterien (62) gesicherter chronischer Polyarthritits, die im Verlauf ihrer Erkrankung mindestens einmal eine Erhöhung der Thrombozytenzahl über $0,45 \times 10^{12} / l$ aufgewiesen hatten, wurden in der Zeit von Januar bis März 1984 untersucht.

Patienten, bei denen die Thrombozytose gleichzeitig mit anderen möglichen Ursachen aufgetreten war (postoperativ, Neoplasma, akuter Blutverlust zum Beispiel bei Ulcus duodeni), wurden aus der Studie ausgeschlossen. Eine primäre Thrombozytose war aufgrund des gleichzeitigen Bestehens einer chronisch entzündlichen Grunderkrankung äußerst unwahrscheinlich. Wir sind deshalb davon ausgegangen, daß alle in die Studie aufgenommenen Patienten eine Thrombozytose aufwiesen, die durch die chronische Polyarthritits bedingt war.

4. 2: Untersuchung:

Zunächst wurden aus den vorliegenden Krankengeschichten retrospektiv Daten zum Krankheitsverlauf und zur Therapie in einem standardisierten Fragebogen (siehe Anhang) erhoben. Die Daten wurden dann durch eine ausführliche Anamnese zur Zeit der Untersuchung ergänzt und überprüft.

Die klinische Untersuchung umfaßte die Auskultation des Herzens, Perkussion und Palpation von Leber und Milz, sowie im Rahmen der neurologischen Untersuchung die Prüfung von Sensibilität und Reflexen.

Um Zeichen einer Organbeteiligung wie zum Beispiel Perikarderguß und Lungenbeteiligung weiter auszuschließen, lag bei allen Patienten ein Röntgenbild des Thorax vor, und bei 29 der 33 Patienten war die Sonographie der Bauchorgane durchgeführt worden.

Um unsere engere Fragestellung nach einem Zusammenhang zwischen thrombotischer Gefäßkrankung und Thrombozytose bei c. P. einzugrenzen, wurden alle Patienten darüberhinaus gezielt auf das Vorliegen einer arteriellen und venösen Gefäßkrankung hin untersucht: an die Frage nach den Symptomen einer AVK bzw. venösen Thrombose (Schwindel, Sehstörung bei Transitorischen Ischämischen Attacken, eingeschränkte Gehstrecke bei Claudicatio intermittens), schloß sich eine genaue Erhebung des Gefäßstatus an: Orientierender Hauttemperaturvergleich, Palpation und Auskultation der Arterienpulse an den typischen Stellen sowie eine Untersuchung des Venensystems. Bei allen Patienten wurde der Blutdruck nach Riva - Rocci an beiden Armen im Liegen gemessen und, da die Gehstrecke bei einigen Patienten bereits aufgrund ihrer Gelenkerkrankung eingeschränkt war und somit eine Claudicatio intermittens im Stadium II anamnestisch nicht ausgeschlossen werden konnte, mit Hilfe der Ultraschall - Doppler Methode der systolische Druck an den Arteriae dorsalis pedis sowie tibialis posterior bestimmt.

Zur Bewertung der Ultraschall - Dopplermethode: "Bei Gefäßgesunden ist der systolische Druck an den Unterschenkeln mindestens so hoch wie an den Armen, meistens aber deutlich (bis 40 mm Hg) höher. Pathologische Befunde: An den Unter-

schenkeln konstant etwas niedrigere Werte als an den Armen sind immer verdächtig; eine Differenz von mehr als 20 mm Hg (an den Beinen niedriger) spricht für ein organisches Strombahnhindernis. Systolische Druckwerte an den Unterschenkeln unter 50 mm Hg sind ein Zeichen schlechter Kompensation und sprechen für unzureichende akrale Durchblutung. Werte zwischen 50 und 70 mm Hg sprechen für eine ausreichende Ruheversorgung bei relativ geringer Belastbarkeit der Muskulatur. Ein Druck von 80 - 100 weist auf eine gute, ein solcher von mehr als 100 mm Hg auf eine sehr gute Kompensation hin". (67)

Die systolische Druckmessung an den Fußarterien gibt zuverlässige Auskunft über den Schweregrad einer Durchblutungsstörung. Nicht erfaßt werden mit dieser Methode jedoch ausschließlich akrale Verschlußprozesse (11).

Wenn anamnestisch oder auskultatorisch ein Verdacht auf eine Stenose im Carotisbereich vorlag, so wurde eine Ultraschall - Doppler Untersuchung der hirnversorgenden Arterien veranlaßt.

4. 3: Laboruntersuchung:

Routinemäßig wurden im Labor der Klinik folgende Blutuntersuchungen durchgeführt: Rotes Blutbild, Leukozyten, Differentialblutbild, Thrombozyten, BKS, Kreatinin, Harnstoff, alkalische Phosphatase, Gesamteiweiß mit Elektrophorese, Eisen, Eisenbindungskapazität, Immunglobuline quantitativ, Rheumafaktor und Gerinnungsuntersuchungen.

Im immunbiologischen Labor der Medizinischen Klinik der

Universität Ziemssenstraße wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Antinukleäre Antikörper, Zirkulierende Immunkomplexe und Komplementfaktoren.

4.3.1: Blutgerinnungsuntersuchungen:

Obwohl wir nach der Literaturdurchsicht bei unseren Patienten mit sekundärer Thrombozytose außer der Erhöhung von Fibrinogen und Viskosität keine ausgeprägten Gerinnungsstörungen erwarteten, führten wir folgende Untersuchungen durch:

- Als Globaltest zum Ausschluß einer Thrombopathie (5) wurde bei den meisten Patienten die subaquale Blutungszeit bestimmt.
- Zur Untersuchung des "intrinsic Systems" der Blutgerinnung wurde die partielle Thromboplastinzeit (PTT) gemessen. Die PTT prüft die Gerinnung unabhängig vom Verhalten der Thrombozyten und wird pathologisch u.a. bei einer Verringerung der Faktoren VIII oder IX unter 30 Prozent (5).
- Als Globaltest im exogenen Gerinnungssystem wurde die Thromboplastinzeit (Quick) durchgeführt. Eine Verlängerung kommt durch Mangel der Faktoren II, V, VII oder X vor bei Leberparenchymerkrankungen, ausgeprägter Hypofibrinogenämie, unter Cumarintherapie und bei Vorhandensein von Antithrombin und Antithromboplastin (7).
- Fibrinogen gehört zu der Gruppe der "Akutphasenproteine", die bei der aktiven chronischen Polyarthrits erhöht sind und bei höherer Fibrinogenkonzentration kommt es aufgrund

der langgestreckten Form des Moleküls zu einem Viskositätsanstieg des Blutes. Neben anderen Faktoren prädisponiert eine Erhöhung der Fibrinogenkonzentration zu venösen Thrombosen (43).

- Da auch eine erhöhte Viskosität des Vollbluts sowohl zu arterieller als auch zu venöser Thrombose prädisponiert (51), führten wir auch diese Untersuchung durch.
- Zur Testung der Plättchenaggregationsneigung wurde bei allen Patienten der Plättchenaggregationstest (PAT I) nach Breddin durchgeführt. Prinzip des Tests: Thrombozytenaggregation wird in plättchenfreiem Plasma durch Rotation ohne Zusatz von Aggregationsauslösern ausgelöst. Die Auswertung erfolgt mikroskopisch und wird in 5 Stufen eingeteilt, wobei die Stufen I und II der Norm entsprechen, und die Stufen III - V eine pathologische Aggregation anzeigen. Krzywanek et al. konnten mit diesem Test bei Patienten mit Gefäßkrankheiten, Herzinfarkt und Thrombosen in einem hohen Prozentsatz eine gesteigerte Aggregationsneigung der Thrombozyten nachweisen und nehmen daher ein erhöhtes Thromboserisiko an, wenn eine konstant über Monate nachweisbare gesteigerte Aggregationsneigung gemessen wird (45).

Einschränkende Kriterien bei der Bewertung des PAT I: Breddin (13) fand bei der Untersuchung gesunder Personen, daß der Test mit zunehmendem Alter der Probanden häufig pathologisch ausfiel. Eine weitere Einflußgröße ist das Vorliegen eines akuten Infekts, das bei jungen Patienten ebenso zu einem pathologischen Testergebnis führte. Darüberhinaus beeinflußt chronischer Nikotinabusus den PAT I Test im Sinne einer gesteigerten Plättchenaggregation (13).

Nicht beeinflusst wird das Testergebnis durch Vorliegen einer Hyperlipidämie (12) und eine low - dose Heparintherapie: Intravenöse Gabe von 15 000 Einheiten hatte keinen Einfluß auf ein pathologisches Testergebnis (13).

Krzywanek (46) stellte fest, daß die Spontanaggregation im PAT I durch Diclofenac in einer Tagesdosis von 3 mal 25 mg nicht beeinflusst wurde.

4.3.2: Immunologische Untersuchungen:

Da bei der chronischen Polyarthrititis erfahrungsgemäß immunologische Prozesse von wesentlicher Bedeutung sind, führten wir folgende wichtige Standardtests durch:

- Bei der Mehrzahl der Patienten wurden die Immunglobuline quantitativ bestimmt. Das Serumgammaglobulin besteht aus 3 Komponenten, die als IgG, IgA und IgM bezeichnet werden. Da diese 3 Proteine funktionell, chemisch und immunologisch sehr nahe verwandt sind, hat man sie unter der Bezeichnung "Immunglobuline" zusammengefaßt. Bei entzündlichen Prozessen, Kollagenosen, Paraproteinämien und chronischen Lebererkrankungen können sie vermehrt vorkommen (6).
- Das wichtigste immunologische Kriterium der c. P. ist der Nachweis von IgM - Rheumafaktoren (RF). Deshalb führten wir bei allen Patienten den Latex - Tropfen Test durch. Der mindestens einfach positive Ausfall gilt als Nachweis des RF. War der Latextest positiv, so wurde zusätzlich der etwas weniger empfindliche Waaler - Rose Test durchgeführt. Man verwendet statt der Latexteilchen Hammelerythrozyten und an Stelle des menschlichen IgG Globulins sensibilisierte Kaninchenantikörper. Der Nachweis

erfolgt in geometrischen Verdünnungsreihen der Patienten-seren. Grenzwertig für unsere Methode sind Titer von 1 : 64.

- Je nach Bestimmungsmethode werden in 10 - 30 Prozent der Fälle von c. P. antinukleäre Antikörper (ANA) gefunden (75). Genth gibt sogar nach den Ergebnissen seiner Literaturstudien eine Häufigkeit von 20 - 60 Prozent an. Hohe Titer von ANA sind charakteristisch für den systemischen Lupus erythematoses, während antinukleäre Antikörper bei der c. P. und anderen Erkrankungen in der Regel den Titer von 1 : 80 nicht übersteigen. Der differentialdiagnostisch wichtigste Befund bei SLE ist der Nachweis von Antikörpern gegen doppelstrangige DNS (31). DNS Antikörper können beim SLE in über 90 Prozent im Serum nachgewiesen werden. Bei anderen Erkrankungen findet man Antikörper gegen doppelstrangige DNS nur sehr selten, und wenn, meist in niedrigen Titern (32). Wir haben insbesondere zum serologischen Ausschluß eines SLE bei allen Patienten einen ANA - Suchtest durchgeführt. Bei positivem Ausfall wurde der Titer von Antikörpern gegen DNS bestimmt.
- Bei den immunologischen Vorgängen spielt das Komplementsystem, von dem mehrere Faktoren bekannt sind, eine große Rolle. "Es handelt sich um Eiweißsubstanzen, die eine Hämolyse bewirken und körperfremde Zellen der Phagozytose zuführen. Eine Serumkomplementerhöhung muß als unspezifischer Ausdruck einer Entzündung oder einer Gewebesnekrose aufgefaßt werden. Bei der c. P. ist der Komplementtiter im Serum meistens erhöht oder normal, nur bei der malignen lupoiden pcP erniedrigt" (9).

Nach George und Glass sind bei unkomplizierter c. P. die Serumkomplementspiegel im allgemeinen erhöht oder normal, aber

ein kleiner Teil der c. P. Patienten, unter 5 Prozent hat niedrige Komplementwerte, einschließlich C 3 und C 4. Diese Patienten haben eher systemische Manifestationen wie Vasculitis und man findet häufiger zirkulierende Immunkomplexe (33).

Wir haben bei allen Patienten die Bestimmung der Komplementfaktoren C 3 und C 4 durchgeführt.

- Zur weiteren immunologischen Untersuchung führten wir die Suche nach zirkulierenden Immunkomplexen mit dem C₁q - Bindungstest durch.

Zubler et al. (82) fanden eine signifikante Korrelation zwischen der C₁q - Bindung im Serum auf der Anwesenheit von extraartikulären Manifestationen der c. P.

Lakha et al. (48) fanden eine Korrelation zwischen den in diesem Test gemessenen zirkulierenden Immunkomplex - Titern und Krankheitsaktivität der c. P. wie zum Beispiel Morgensteife.

5: Ergebnisse:

Wir werden in diesem Kapitel nur die Ergebnisse unserer Untersuchung darstellen; die Interpretation erfolgt im Rahmen der Diskussion (Kapitel 6).

5. 1: Allgemeine und rheumatologische Befunde:

Das Alter der Patienten betrug im Durchschnitt 56, 4 Jahre und reichte vom 18. bis zum 73. Lebensjahr (Tab. 1).

31 Patienten waren weiblich, das entspricht knapp 94 Prozent, 2 Patienten waren männlich.

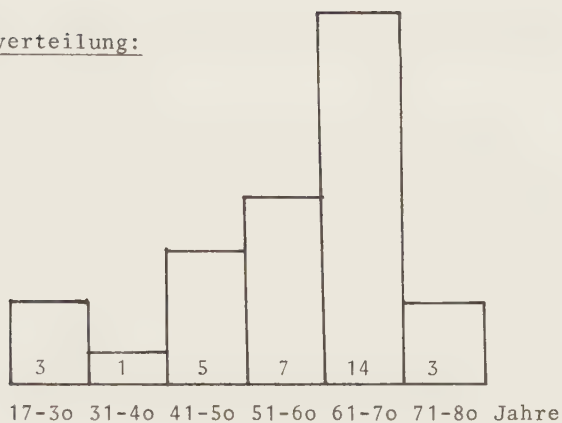
Der Beginn der chronischen Polyarthrititis lag bei über 42 Prozent der Patienten zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr (Tab. 2).

Die Dauer der c. P. lag in 45 Prozent der Fälle zwischen 3 und 10 Jahren (Tab. 3).

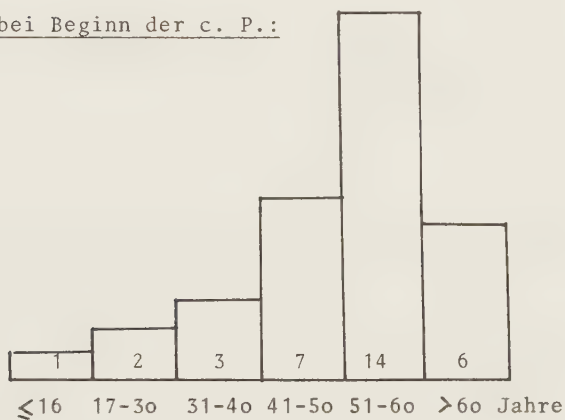
Bei 10 Patienten (30 %) lag zur Zeit der Untersuchung anhand der Befragung und des Gelenkbefundes ein akuter Schub vor. An Stellen, an denen wir einen Einfluß auf Meßgrößen durch einen akuten Schub erwarten, werden wir die Patienten in Untergruppen aufteilen.

7 Patienten (21 %) gaben eine familiäre Belastung mit c. P. an (entzündliche Gelenkerkrankung bei Geschwistern, Eltern oder Großeltern) und 9 Patienten gaben an, daß Durchblutungsstörungen (Apoplex, Herzinfarkt, AVK) in der Familie vorlagen (entsprechend 27 %).

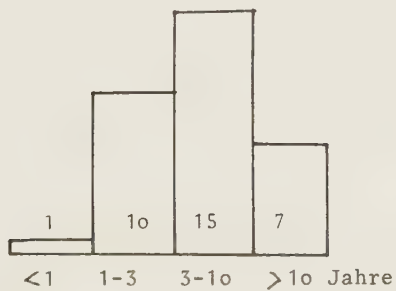
Tab. 1: Altersverteilung:



Tab. 2: Alter bei Beginn der c. P.:



Tab. 3: Dauer der c. P.:



23 Patienten (70 %) gaben einen schubweisen Verlauf der c. P. an, 10 gaben einen kontinuierlichen Verlauf an.

25 Patienten (76 %) hielten den Krankheitsverlauf für progredient, nur 8 Patienten gaben keine Progredienz an (Progredienz wurde angenommen, wenn sich die Gelenksbeschwerden in Hinblick auf funktionelle Beeinträchtigung oder Anzahl der schmerzhaften Gelenke im Verlauf der Erkrankung verschlechtert hatten). 5 der 8 Patienten ohne Progredienz hatten einen Krankheitsverlauf von bisher 1 bis 3 Jahren.

Alle Patienten hatten im Verlauf ihrer rheumatischen Erkrankung Gelenkschmerzen und - durch einen Arzt festgestellte - obligate Entzündungszeichen. Als obligate Entzündungszeichen wurden in Anlehnung an Schilling (65) folgende Symptome gewertet: Kapselschwellung - Erguß, Spontan- oder Dauerschmerz und Rötung bzw. Überwärmung.

29 der 33 Patienten (88 %) gaben an, daß sie im Verlauf der Erkrankung auch nachts Schmerzen in den Gelenken hatten.

13 Patienten (39 %) hatten im Verlauf der Erkrankung Fieber (positiv gewertet wurde gemessene Temperatur über 38 Grad ohne Hinweise auf z.B. grippalen oder Harnwegsinfekt), und 10 Patienten gaben Gewichtsverlust an (gewertet wurde eine Gewichtsabnahme von mindestens 5 kg / Jahr unter Ausschluß einer Diät oder großer psychischer Belastung); das entspricht 30 % der Patienten.

Der Gelenkbefall war bei allen polyartikulär (über 5 Gelenke).

Bei allen Patienten waren die oberen u n d unteren Extremitäten sowie große u n d kleine Gelenke betroffen.

Bei 31 Patienten (94 %) war der Gelenkbefall vorwiegend symmetrisch, wie es für die chronische Polyarthrititis typisch ist. Einen vorwiegend asymmetrischen Gelenkbefall wiesen nur 2 Patienten auf.

20 Patienten (61 %) gaben auch Schmerzen in der Halswirbelsäule an.

Die Anzahl der maximal befallenen Gelenke während des gesamten Krankheitsverlaufs ist aus Tabelle 4 ersichtlich.

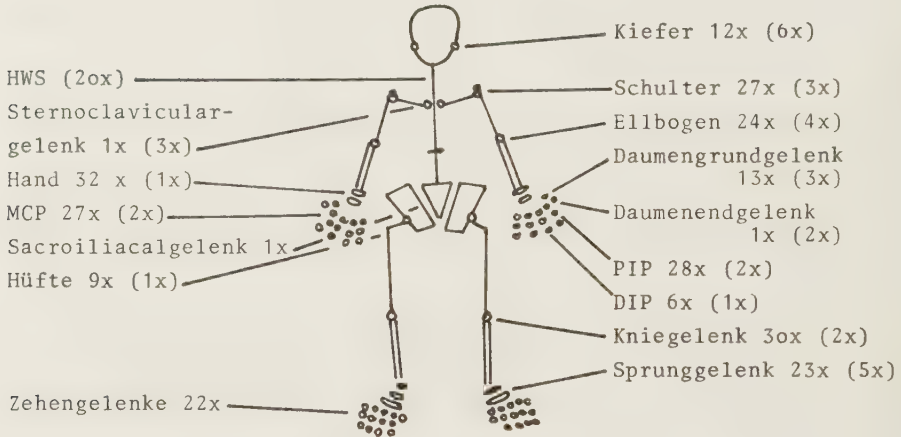
Zur Zeit der Untersuchung war bei allen Patienten mindestens ein großes Gelenk schmerzhaft (Tab. 5), 13 Patienten (39 %) hatten außer in den großen Gelenken auch Schmerzen in kleinen Gelenken.

Die Dauer der Morgensteife in den Händen ist den Tabellen 6 und 7 zu entnehmen; dabei ist zu sagen, daß einige Patienten das Fehlen von Morgensteife in Zusammenhang mit der Einnahme von nicht - steroidalen Antirheumatika brachten.

Zur Stadieneinteilung benutzten wir die klassische klinische und radiologische Einteilung nach Steinbrocker (72):

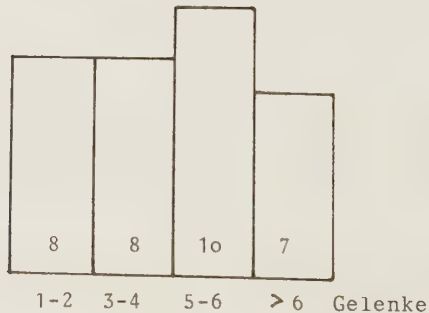
6 Patienten (18 %) waren in der Lage, alle üblichen Aufgaben unbehindert auszuführen (klinisches Stadium I). 24 (73 %) gaben an, trotz ihrer Behinderung ausreichende Fähigkeiten in den alltäglichen Aufgaben zu haben (Stadium II) und 3 Patienten (9 %) waren weitgehend eingeschränkt in ihren Fähigkeiten (Stadium III). Ein Stadium IV (nur geringe oder fehlende Selbstversorgung) lag bei keinem Patienten vor.

Tab. 4: Anzahl der insgesamt betroffenen Gelenke während des gesamten Krankheitsverlaufs:

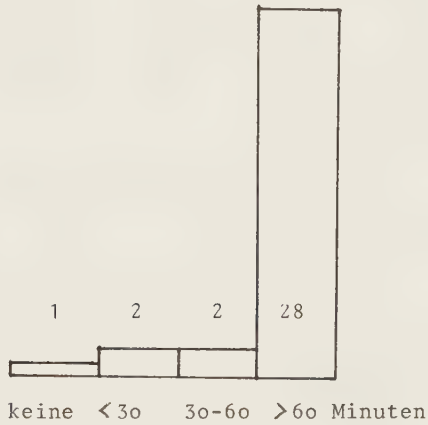


erste Zahl : Befall beidseits
in Klammern: einseitiger Befall

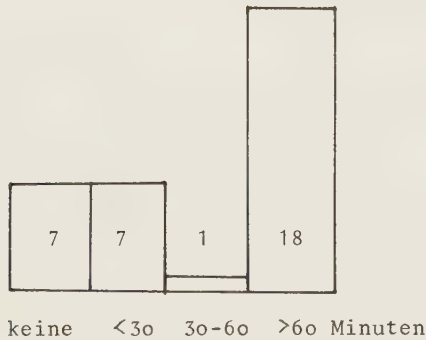
Tab. 5: Anzahl der floride befallenen großen Gelenke zur Zeit der Untersuchung:



Tab. 6: Maximale Morgensteife der Hände:



Tab. 7: Morgensteife zur Zeit der Untersuchung:



12 Patienten (36 %) wurden dem röntgenologischen Stadium I (keine destruktiven Veränderungen) zugeteilt, 9 Patienten (27 %) dem Stadium II (Osteoporese, evtl. geringgradige destruktive Knorpel- oder Knochenveränderungen), 11 Patienten (33 %) dem Stadium III (Knochen- und Knorpeldestruktion, Gelenkdeformitäten) und 1 Patient dem Stadium IV (fibröse oder knöcherne Ankylose).

Die Ergebnisse der Stadieneinteilung sind in den Tabellen 8 und 9 aufgezeigt.

Tabelle 10 gibt die Organbeteiligung der c. P. unserer Patienten wieder.

Ein Drittel (11 Patienten) wies im Verlauf der Erkrankung Rheumaknoten auf.

Ein Karpaltunnelsyndrom hatten insgesamt 9 Patienten (27 %).

Bakercysten hatten 7 Patienten (21 %), wobei das Vorhandensein bzw. der Ausschluß der Cysten in der überwiegenden Zahl der Patienten durch eine Ultraschalluntersuchung des Kniegelenks festgestellt wurde.

Eine Tendovaginitis (durch einen Arzt festgestellt) hatte bei 4 Patienten vorgelegen.

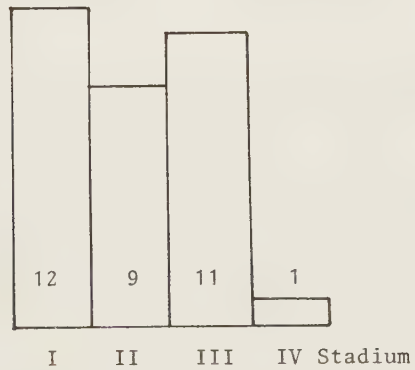
Bei einer Patientin war es zu mehreren Strecksehnenabrissen an beiden Händen gekommen, darüberhinaus hatte sie gelegentlich eine Raynaud Symptomatik.

Rezidivierende Augenentzündungen hatten 3 Patienten (9 %) und Sicca Symptome (trockene Augen, Mundtrockenheit) hatten 2 Patienten.

Tab. 8: Klinische Stadien nach Steinbrocker:



Tab. 9: Röntgenologische Stadien nach Steinbrocker:



4 Patienten hatten außer der c. P. eine Polyarthrose mit den typischen Heberden- und Bouchardknoten.

Eine Patientin hatte im Verlauf der rheumatischen Erkrankung rezidivierende Pleuraergüsse, die an Hand des klinischen Bildes, einschließlich der Untersuchung des Ergusses mit großer Wahrscheinlichkeit als Lungenbeteiligung bei c. P. gedeutet wurden.

Splenomegalie, Vasculitis und Psoriasis lagen bei keinem der Patienten vor; bei einer Patientin war eine Hautbiopsie zum Ausschluß einer Vasculitis negativ ausgefallen.

Die folgenden Befunde werden wir im Einzelnen im folgenden Kapitel darstellen: 3 Patienten hatten gelegentlich Wadenkrämpfe, 2 eine Polyneuropathie und 2 wahrscheinlich eine Herzbeteiligung bei c. P.

Unter den Diagnosen (Tabelle 11), die außer der c. P. gestellt wurden, fand sich auffallend häufig (bei 9 Patienten entsprechend 27 %) der Verdacht auf einen diffusen Leberparenchymschaden. Der Verdacht hatte sich aufgrund der klinischen Untersuchung, der Sonographie des Abdomens und der Laborparameter (GOT, GPT, Gamma GT und alkalische Phosphatase) ergeben, in keinem Fall aber hatte man sich zur Sicherung der Diagnose zu einer Leberblindpunktion entschlossen.

Insgesamt war mindestens einmal die Sonographie der Bauchorgane bei 29 Patienten (88 %) durchgeführt worden.

Zusätzlich wurde bei 6 Patienten die Echokardiographie durchgeführt, die in 4 Fällen ohne pathologischen Befund war und in 2 Fällen (6 %) den klinischen Verdacht auf einen Mitralklappenprolaps bestätigte.

Tab. 10: Bild der chronischen Polyarthrits:

seropositiv	22
seronegativ	11
Rheumaknoten	11
Karpaltunnelsyndrom	9
Bakercysten	7
Tendovaginitis	4
Sehnenabriß	1
Raynaud Symptomatik	1
Augenentzündungen	3
Sicca Symptome	2
Polyarthrose	4
V. a. Lungenbeteiligung	1
Splenomegalie	0
Vasculitis	0
Psoriasis	0
V. a. Herzbeteiligung	2
Hepatomegalie	3
Wadenkrämpfe	3
Polyneuropathie	2

Tab. 11: Befunde der Patienten außer c. P. und Organ-
beteiligung:

<u>Herz- und Gefäßerkrankungen:</u>	
Hypertonie	7
kompenzierte Herzinsuffizienz	5
Koronare Herzerkrankung	5
Z. n. Infarkt und aorto-koronarem Bypass	1
obliterierende Angiopathie	6
Aorteninsuffizienz bei Gefäßanomalie	1
Mitralklappenprolaps	2
Varicosis	3
rezidivierende Thrombophlebitis	1
Z. n. Unterschenkelvenenthrombose	1
<u>Stoffwechselerkrankungen:</u>	
Diabetes Typ II	2
Hyperlipidämie	3
Adipositas und iatrogenes Cushingsyndrom	1
<u>Schilddrüsenerkrankungen:</u>	
Struma	7
Z. n. Strumaresektion	2
Hypothyreose	2
<u>Leber- Gallenwegserkrankungen:</u>	
V. a. diffusen Leberparenchymschaden	9
Hepatomegalie	3
Z. n. Cholezystektomie	1
Cholelithiasis	1
<u>sonstige Erkrankungen:</u>	
Z. n. Ulcus ventriculi bzw. duodeni	2
Z. n. Hysterektomie	3
postoperatives Narbenulcus	1
Nierenzysten	1
Ureterstenose	1
Kamptodaktylie	1

Die Vorbehandlung unserer Patienten bis zum Beginn der Untersuchung ist der Tabelle 12 zu entnehmen: Im Verlauf der Erkrankung waren 31 Patienten (94 %) mit einer Basistherapie behandelt worden, die Mehrzahl mit Chlo-roquinderivaten (58 %) und Goldverbindungen (79 %). Trotz sehr enger Indikationsstellung in unserer Klinik hatten 29 Patienten (88 %) zeitweise Steroide benötigt.

Gelenkoperationen - meist Synovektomien - hatten insgesamt 15 Patienten (45 %).

Tabelle 13 zeigt die Behandlung der Patienten zur Zeit der Untersuchung: Bei 2 Patienten wurde einmal wöchentlich eine Lymphozytapherese durchgeführt. Die Blutabnahme für die Laboruntersuchung wurde unmittelbar vor dieser Behandlung durchgeführt. 15 Patienten (45 %) standen unter einer Basistherapie, 18 (55 %) bekamen Steroide und insgesamt 26 (79 %) nahmen NSAR oder Analgetika ein.

Bei der Interpretation der Laborergebnisse werden wir den Einfluß der NSAR bzw. Analgetika und Steroide berücksichtigen.

Tab. 12: Vorbehandlung der Patienten vor Beginn der Untersuchung (Mehrfachnennung):

ohne Basistherapie im gesamten Verlauf	2
Basistherapie:	31
Chloroquinderivate	19
Gold i. m.	19
D - Penicillamin	12
Azathioprin	10
Endoxan	0
Basistherapiefreie Intervalle	30
Steroide	29
Gelenkoperationen	15

Tab. 13: Behandlung z. Z. der Untersuchung:

Lymphozytapherese	2	sonstige Medikamente:	
Chloroquinderivate	1	Digitalisglykoside	8
Gold i. m.	5	Nitrate	3
Gold oral	4	Beta-Rezeptorenblocker	4
Azathioprin	2	Diuretika	3
Steroide:		Nifedipin	2
< 10 mg / Tag	11	Allopurinol	1
10 - 20 mg / Tag	5	Sulfonylharnstoffe	1
20 - 30 mg / Tag	2	Schilddrüsenhormone	4
NSAR und Analgetika:		Antazida	3
Diclofenac	10	Antihistaminika	1
Indometacin	5	Antibiotika	1
Piroxicam	4	Venenmittel	1
Ibuprofen	2	Heparin	1
Isoxicam	1	Kontrazeptiva	1
Pirazolac	1	Leberpräparate	1
Fenbufen	1	Eisen	5
Oxyphenbutazon	1	Vitaminpräparate	2
Acemetacin	1	Mineralstoffpräparate	1
Acetylsalicylsäure	1		

5. 2: Gefäßuntersuchung:

Da die Gefäßuntersuchung nur wenig pathologische Befunde ergab, wählen wir als Methode die Beschreibung von Falldarstellungen.

Anamnestisch hatte keiner der 33 Patienten Symptome einer Claudicatio intermittens. Bei 22 Patienten (67 %) entsprach die kardio - vaskuläre Untersuchung (klinisch und Ultraschall - Doppler Untersuchung der Fußarterien) der Norm, abgesehen von einem leisen Systolikum mit Punctum maximum über der Herzspitze bei 3 Patienten und dem typischen Auskultationsbefund eines Mitralklappenprolapses bei einer weiteren Patientin.

7 Patienten in unserer Untersuchung hatten eine Hypertonie. Da keiner dieser Patienten abdominelle Auskultationsgeräusche aufwies, die Hypertonie durchweg gut eingestellt war und alle Patienten über 50 Jahre alt waren, hatten wir in keinem Fall Hinweise auf eine - durch Stenose der Nierenarterie bedingte - Hypertonie. Wir führten deshalb keine weitere Diagnostik zur Abklärung der Hypertonie durch.

Ein 47-jähriger Patient dieser Gruppe (H. A.), (mit der Norm entsprechendem kardio - vaskulären Befund) hatte ein Jahr vor dieser Erhebung eine Perikarditis. Die Diagnose war aufgrund der Beschwerden, der klinischen Untersuchung und der EKG Verlaufsuntersuchung gestellt worden und wurde bei negativen mikrobiologischen Befunden als wahrscheinliche Herzbeteiligung bei c. P. gedeutet. Dieser Patient hat eine schwere, progredient verlaufende c. P. (mit Rheumaknoten, klinisch und radiologisch Stadium III nach Steinbrocker, alle Gelenke betroffen).

Eine Patientin mit der Norm entsprechendem Gefäßstatus gab an, gelegentlich nächtliche Wadenkrämpfe zu haben. Auch die neurologische Untersuchung blieb ohne Befund.

Bei einer weiteren Patientin mit normalem Gefäßstatus waren die Patellarsehnen- und Achillessehnenreflexe beidseits nicht auslösbar. Eine neurologische Fachuntersuchung ergab die Diagnose Polyneuropathie.

2 Patienten (G. R. und U. G.) hatten eine koronare Herzerkrankung bei ansonsten normalem kardio - vasculärem Befund. Beide Patientinnen waren über 70 Jahre alt und wiesen Risikofaktoren (Hypertonie bzw. Hyperlipidämie) auf.

Eine 62-jährige Patientin (S. F.) war während unserer Untersuchung in stationärer internistischer Behandlung, weil es postoperativ nach Synovektomie des linken, oberen Sprunggelenkes zu einem handtellergroßen Narbenulcus mit Weichteilnekrose gekommen war. Aufgrund dieses Befundes wurde der Doppeldruck nur am rechten Bein gemessen und lag im Normbereich. Da auch am linken Bein kein Hinweis auf eine arterielle Durchblutungsstörung vorlag (keine Strömungsgeräusche, Pulse gut tastbar), wurde auf eine weitere Diagnostik verzichtet.

Bei einer Patientin (S. M. L.), 70 Jahre alt, Hyperlipidämie, gelegentlich nächtliche Wadenkrämpfe, lagen die systolischen Druckwerte an 3 Fußarterien um 5 - 20 mm Hg niedriger als an den oberen Extremitäten; die Werte von mindestens 100 mm Hg sprachen aber für eine sehr gute Kompensation. Der übrige Gefäßstatus entsprach der Norm.

Bei einer 73-jährigen Patientin (T. H.) lag eine ausgeprägte, aber symptomlose Varicosis vor und alle Fußarteriendruckwerte lagen mit 90 bis über 100 mm Hg unter dem entsprechenden Druck der oberen Extremitäten. Da die Patientin beschwerdefrei war (keine eingeschränkte Gehstrecke), die Fußpulse gut tastbar waren und keine Strömungsgeräusche vorlagen, verzichteten wir auch hier auf eine invasive Diagnostik. Risikofaktoren einer Gefäßerkrankung wies die Patientin nicht auf.

Bei einer 55-jährigen Patientin (S. M.) war bei einer früheren Untersuchung ein Strömungsgeräusch über der Aorta vermerkt worden, das bei unserer Untersuchung nicht mehr vorhanden war. Allerdings war ein Druckwert der Fußarterien mit 100 mm Hg bei einem Arm - Blutdruck von 120 mm Hg vermindert. Der übrige Gefäßstatus war ohne pathologischen Befund, insbesondere waren alle Fußarterienpulse tastbar. Außer einem Nikotinabusus von 20 Zigaretten / Tag lag kein weiterer Risikofaktor einer Gefäßerkrankung vor.

Eine 64-jährige Patientin (S. G.) hatte gelegentlich Drehschwindel und bei der Untersuchung fanden wir Strömungsgeräusche an beiden Carotiden sowie einen pathologischen kardiologischen Auskultationsbefund. Die daraufhin veranlaßte Ultraschall - Doppler Untersuchung der hirnversorgenden Arterien ergab eine Flußminderung der A. vertebralis links im Seitenvergleich; dies wurde als Stenose (DD: Hypoplasie) interpretiert. Ein weiterer pathologischer Befund an der A. carotis externa links wurde als hochgradige Abgangstenose gedeutet. An beiden Aa. carotides internae fand sich ein verminderter Fluß im Sinne von hochgradigem Verdacht auf Plaques.

Echokardiographisch wurde die Diagnose einer mittelgradigen Aorteninsuffizienz bei Aortenbogenanomalie gestellt. 5 Jahre vorher hatte die Patientin eine Myokarditis und eine Entzündung der Mitralklappe. Diese Beschwerden wurden damals als Verdacht auf Herzbeteiligung bei chronischer Polyarthritits gedeutet.

Bei der Doppleruntersuchung der Fußarterien war lediglich ein Druckwert von 100 mm Hg bei einem Blutdruck von 120 mm Hg am gleichseitigen Arm vermindert. Alle Pulse der unteren Extremitäten waren seitengleich tastbar, Strömungsgeräusche waren lediglich an beiden AA. femorales auskultierbar.

Zu dieser Zeit hatte die Patientin einen akuten Schub ihrer Gelenkerkrankung, die mit hoher Aktivität progredient verläuft (Rheumaknoten, klinisch und radiologisch Stadium III nach Steinbrocker, röntgenologisch Luxation des Dens axis).

An Risikofaktoren einer Durchblutungsstörung fanden sich ein Diabetes Typ II sowie eine Hyperlipidämie.

Als Nebebefund lag bei der Patientin eine Polyneuropathie vor.

Ein 57-jähriger Patient, (Sch. K.), Diabetes Typ II, Nikotinabusus 40 Zigaretten / Tag bis vor 4 Jahren, hatte 1979 einen Hinterwandinfarkt bei koronarer Herzerkrankung und 2 Jahre später einen Verschuß einer Unterschenkelarterie rechts (angiographischer Befund). Nach einem Zweitinfarkt wurde eine aortokoronare Bypass Operation durchgeführt. Ob zum Zeitpunkt des Infarktgeschehens und des Arterienverschlusses eine Thrombozytose vorlag, konnte retrospektiv nicht mehr festgestellt werden.

Bei der jetzigen Untersuchung waren alle Pulse seitengleich

tastbar und außer an der A. femoralis rechts keine Strömungsgeräusche zu hören. Die systolischen Druckwerte waren links der Norm entsprechend, rechts dagegen mit 140 und 90 mm Hg bei einem Blutdruck am Arm von 120 mm Hg geringgradig pathologisch. Beschwerden i.S. einer Claudicatio intermittens hatte der Patient nicht; er hatte aber gelegentlich nächtliche Wadenkrämpfe, die keine Beziehung zu Belastung oder Lageveränderung zeigten.

Eine 72-jährige Patientin (S. K.) gab anfallsweise auftretenden Drehschwindel an. Bei der Untersuchung waren alle Pulse tastbar, im Seitenvergleich über der A. femoralis links abgeschwächt. Strömungsgeräusche waren über den Aa. carotides und Aa. subclaviae beidseits sowie über der Aorta und A. iliaca bis zur A. femoralis links zu hören. Die Blutdruckdifferenz an den oberen Extremitäten betrug 70 mm Hg, die systolischen Druckwerte der Fußarterien waren links normal und rechts leicht vermindert.

Die Ultraschalluntersuchung der hirnversorgenden Arterien ergab: Subclavian Steal Syndrom links, Abgangsstenosen an den Aa. carotides externae beidseits und an der A. carotis interna rechts, sowie an den Ae. subclaviae beidseits. Wandunregelmäßigkeiten an den Aa. carotides communes beidseits.

An Risikofaktoren lagen ein Nikotinabusus von 10 - 20 Zigaretten / Tag vor.

Der bisher seronegative Verlauf der c. P. verlief vergleichsweise milde (keine Progredienz, keine Rheumaknoten, klinisch Stadium I., röntgenologisch Stadium II nach Steinbrocker).

Bei 2 Patientinnen lagen Erkrankungen des Venensystems vor: Eine Patientin hatte eine Thrombose des tiefen Venensystems

und eine Patientin gab an, seit dem 18. Lebensjahr rezidivierende Thrombophlebitiden zu haben.

Eine Zusammenfassung aller kardio - vaskulären Befunde ist Tabelle 14 zu entnehmen.

5. 3: Laborergebnisse:

Tabelle 15 zeigt die Dauer und das Ausmaß der im gesamten Behandlungszeitraum festgestellten Thrombozytose (Thrombozyten $0,44 \times 10^{12}/l$) bei den Patienten mit bzw. ohne kardio - vaskulärer Erkrankung. Ein Drittel der Patienten wies eine Thrombozytose seit weniger als einem Jahr auf, 12 Patienten hatten über die Norm erhöhte Thrombozyten seit 1 - 3 Jahren und 10 Patienten seit mehr als 3 Jahren.

Bei 15 Patienten lagen im gesamten Krankheitsverlauf die höchsten Thrombozytenwerte zwischen $0,45$ und $0,6 \times 10^{12}/l$, bei 12 Patienten zwischen $0,6$ und $0,8$ und 6 Patienten wiesen Werte von mehr als $0,8 \times 10^{12}/l$ auf.

Alle weiteren Laborergebnisse beziehen sich auf den Beobachtungszeitraum unserer Untersuchung von Januar bis März 1984.

Während alle Patienten im gesamten Krankheitsverlauf eine Thrombozytose aufwiesen, hatten zur Zeit unserer Untersuchung 9 Patienten normale Thrombozytenwerte und 24 Patienten eine Thrombozytose (Tab. 16). Die Thrombozyten lagen im Durchschnitt bei $0,51 \times 10^{12}/l$. Der niedrigste Wert lag bei $0,3$ und der höchste bei $0,88 \times 10^{12}/l$.

Tab. 14: Zusammenfassung der kardio - vaskulären Befunde:

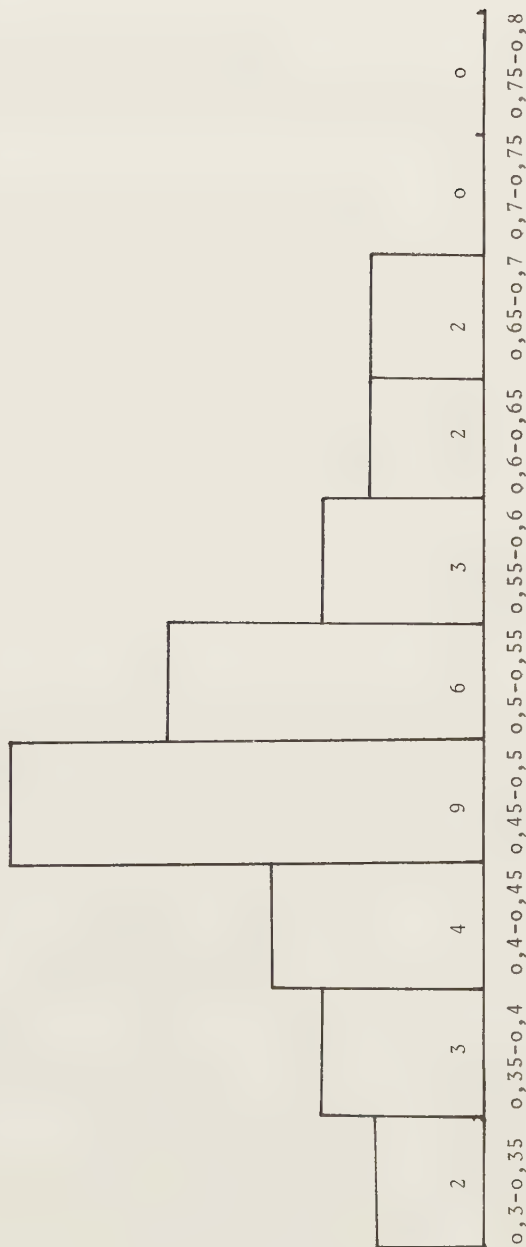
	n	Patient	Alter	Befund			Risikofaktoren
				Doppeldruck der Fuß- arterien	hirnversorgen- de Arterien	KHK	
<u>AVK ausgeschlossen</u>	24						
<u>KHK</u>	3	(S.F.) (G.R.) (U.G.)	62 70 71				
<u>AVK vorhanden</u>	6	(S.M.L.) (T.H.) (S.M.) (S.G.)	70 73 55 64				
		(Sch.K.)	57				
		(S.K.)	72				
<u>Erkrankungen des Venensystems:</u>							
	I	(I.C.)	65	Z. n. Phlebothrombose			
	I	(W.C.)	49	rezidivierende Thrombophlebitis			

Tab. 15: Dauer und Höhe der Thrombozytose (Thrombozyten $\times 10^{12} / l$):

- I. Patienten ohne kardio - vaskuläre Erkrankung; n = 22
 II. Patienten mit kardio - vaskulärer Erkrankung; n = 11

	Thrombozytose seit (Jahren)			Maximalwert (Thrombozyten) im gesamten Krankheitsverlauf x 10 ¹² / l			
	< 1	1 - 3	> 3	< 0,6	0,6 - 0,8	0,8 - 1,0	> 1,0
I	8 (36 %)	9 (41 %)	5 (23 %)	10 (46 %)	8 (36 %)	4 (18 %)	0
II	3 (27 %)	3 (27 %)	5 (46 %)	5 (46 %)	4 (36 %)	1 (9 %)	1 (9 %)

Tab. 16: Thrombozyten: Normal: 0,15 - 0,44 x 10¹² / l



1	1
---	---

0,8-0,85 0,85-0,9 x 10¹² / l

Der Hämoglobingehalt der Erythrozyten betrug im Durchschnitt aller Patienten weniger als 12 g / 100 ml und war bei 17 Patienten (52 %) vermindert (Tab. 17 und 18).

22 Prozent der Patienten ohne Thrombozytose (zur Zeit unserer Untersuchung) hatten eine mikrozytäre und hypochrome Anämie (als Anämie wurde die Verminderung des Hb Gehalts und oder der Erythrozytengesamtzahl im peripheren Blut gewertet) und bei 3 weiteren Patienten dieser Gruppe (normale Thrombozytenzahl) war unter den "Anämieparametern" (wie in Kapitel 1. 3. definiert), lediglich der Hämatokritwert vermindert, während Hb und Erythrozytenzahl im Normbereich lagen.

Unter den Thrombozytosepatienten hatten 15 Patienten (62 %) eine Anämie, bei 4 Patienten war nur der Hämatokritwert vermindert.

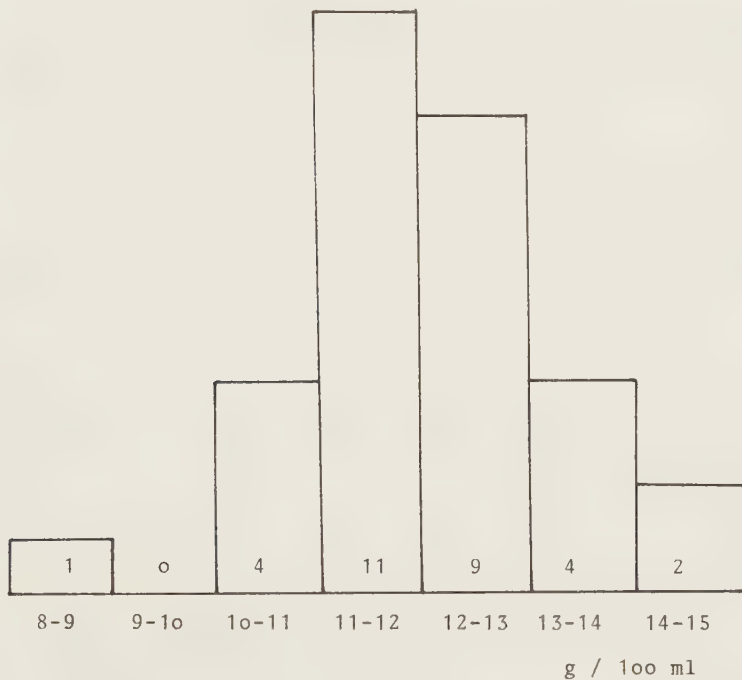
Von den insgesamt 17 Anämiepatienten unserer Untersuchung war die Anämie in 2 Fällen normochrom (Färbekoeffizient im Normbereich) und normozytär (mittleres korpuskuläres Volumen im Normbereich). In einem Fall war die Anämie hypochrom und normozytär und in allen übrigen Fällen sowohl hypochrom als auch mikrozytär (Tabelle 19).

Wie in Kapitel 2. 5. 5. beschrieben, führt die Behandlung mit Glukokortikoiden zu geringen Verschiebungen der Zellzahl. Erwartungsgemäß lagen die Thrombozyten und Leukozyten bei den Patienten mit Kortikoidbehandlung durchschnittlich höher und die Zahl der Lymphozyten (relativer Anteil im Differentialblutbild) durchschnittlich niedriger als bei den Patienten ohne Kortikoidbehandlung (Tab. 20).

Bei keinem Patienten lag eine Leukopenie oder Thrombopenie vor.

Tab. 17: Hämoglobin Frauen:

Normal: 12 - 16 g / 100 ml



Tab. 18: Hämoglobin Männer:

Normal: 14 - 18 g / 100 ml



11-12 12-13 g / 100 ml

Tab. 19: Anämie und Thrombozytenzahl:

Thrombozyten $\times 10^{12} / l$	n	Anämie	davon		nur HK vermindert
			mikrozytäre Anämie	hypochrome Anämie	
0,3 - 0,44	9	2 (22 %)	2	2	3
0,44 - 0,9	24	15 (62 %)	12	13	4

Tab. 20: Beziehung zwischen Zellzahl und Kortikoiden:

		Durchschnitt	
		davon	
		mit Kortison	ohne Kortison
	n = 33	n = 18	n = 15
Thrombozyten $\times 10^{12} / l$	0,51	0,52	0,49
Leukozyten/ mm^3	10 500	11 400	9 000
Lymphozyten (relativ in %)	21	19	23

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit betrug durchschnittlich 51 mm nach der ersten Stunde und war bei 27 Patienten (82 %) auf über 20 mm beschleunigt (Tabelle 21).

Der Serumeisenwert - ein weiterer Entzündungsparameter - lag bei unseren Patienten zwischen 11 und 130 μg / 100 ml, durchschnittlich bei 40,3 μg / 100 ml. Er war insgesamt bei 28 Patientn (85 %) vermindert (Tabelle 22).

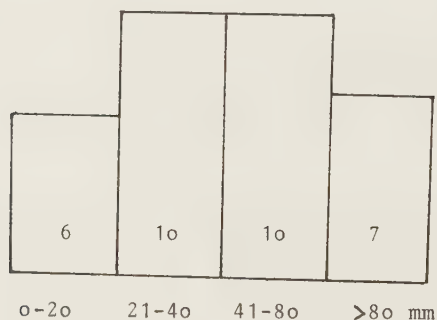
Die totale Eisenbindungskapazität wurde nicht bei allen Patienten bestimmt und nur bei Patienten ohne Einnahme von Eisenpräparaten ausgewertet. Sie war normal bei 17 von 26 Patienten (entsprechend 65 %) und vermindert bei den Patienten ohne Thrombozytose in einem Fall (14,3 %) und bei den Patienten mit Thrombozytose in 4 Fällen (21 %).

Erhöhte Werte fanden wir in insgesamt 4 Fällen (Tabelle 23).

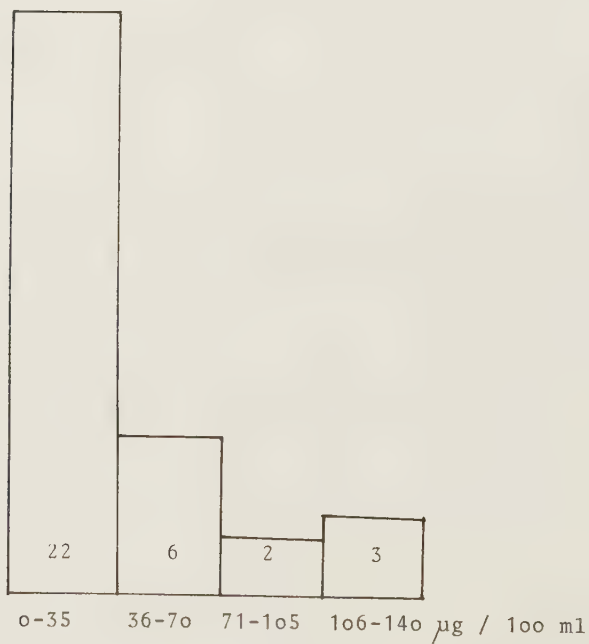
In den Tabellen 24 und 25 sind einige Aktivitätsparameter der chronischen Polyarthrit in Zusammenhang mit den Thrombozytenwerten und dem Vorliegen eines akuten Schubs der Gelenkerkrankung zusammengefaßt:

Ein akuter Schub wurde angenommen, wenn die Patienten eine akute Verschlechterung bei schubhaftem Verlauf angaben und der Gelenkbefund akute Entzündungszeichen aufwies. Während unter den Patienten ohne Thrombozytose zur Zeit der Untersuchung nur in einem Fall (11 %) ein akuter Schub vorlag, stellten wir unter den Patienten mit Thrombozytose in 9 Fällen (37 %) einen akuten Schub fest. Bei insgesamt 3 Patienten der Untersuchung lag wahrscheinlich ein Schub vor.

Tab. 21: BKS (1.Stunde):



Tab. 22: Serumeisen: Normal: 70 - 170 μg / 100 ml



Tab. 23: Totale Eisenbindungskapazität:

Normal: Frauen: 250 - 350 μg / 100 ml

Männer: 300 - 400 μg / 100 ml

Thrombozyten $\times 10^{12} / \text{l}$	Eisenbindungskapazität		
	Normal	↓	↑
0,3 - 0,44 n = 7	5	1 (14 %)	1
0,44 - 0,9 n = 19	12	4 (21 %)	3

Der durchschnittliche Hämoglobingehalt nahm mit steigender Thrombozytenzahl ab und eine Anämie lag bei den Patienten mit Thrombozytose in 62 % der Fälle gegenüber 22 Prozent der Fälle ohne Thrombozytose vor.

Die BKS lag bei den Patienten ohne Thrombozytose durchschnittlich bei 37 nach der ersten Stunde, bei denen mit Thrombozytose bei 57. Während die BKS bei 6 von 24 Patienten (25 %) mit Thrombozytose auf über 80 mm beschleunigt war, kam ein Wert über 80 nur bei einem von 9 Patienten (11 %) ohne Thrombozytose vor.

Der Serumeisenwert war in beiden Gruppen niedrig und betrug im Durchschnitt aller Patienten $40,3 \mu\text{g} / 100 \text{ ml}$; der Durchschnittswert war bei den Patienten ohne Thrombozytose mit 37,0 niedriger als bei den Patienten mit Thrombozytose mit durchschnittlich 41,5.

Leukozytose (Erhöhung der Leukozytenzahl über den Normwert unseres Labors: $4\ 000 - 10\ 000 / \text{mm}^3$) kam bei keinem der Patienten ohne Thrombozytose und bei 16 der 24 Patienten (67 %) mit Thrombozytose vor.

Erwartungsgemäß kam es häufig zu Verschiebungen der Serumproteine:

Das Serumalbumin war bei 7 Patienten ohne Thrombozytose (78 %) und bei allen Patienten mit Thrombozytose vermindert.

Das α_2 Globulin war bei 5 Patienten ohne Thrombozytose (56 %) und bei 15 Patienten mit Thrombozytose (62 %) erhöht.

Das Gammaglobulin war bei 6 Patienten ohne Thrombozytose (67 %) und bei 18 Patienten mit Thrombozytose (75 %) erhöht.

Um die laborchemischen Veränderungen bei der c. P. mit sekundärer Thrombozytose zu veranschaulichen, zeigt Abbildung 1 exemplarisch den Longitudinalverlauf einer Patientin über den Zeitraum von 5 Jahren:

Es zeigt sich die Tendenz, daß bei steigender Thrombozytenzahl die Höhe der Blutsenkungsgeschwindigkeit zunimmt und das Hämoglobin abnimmt. Weniger deutlich wird der Zusammenhang zwischen hoher Thrombozytenzahl und niedrigem Serumeisen sichtbar.

Die alkalische Phosphatase lag bei den 23 Patienten, bei denen weder eine diffuse Leberparenchymerkrankung noch eine Hepatomegalie bekannt war, durchschnittlich bei 178 (normal bis 190 U / l). Bei den übrigen Patienten lag sie mit durchschnittlich 191 U / l etwas höher.

Unter den harnpflichtigen Substanzen lag das Kreatinin bei allen Patienten im Normbereich.

Lediglich der etwas unspezifischere Serumharnstoffwert war bei einem Drittel der Patienten (11) über die Norm erhöht. Somit lag bei keinem Patienten eine wesentliche Einschränkung der Nierenfunktion vor.

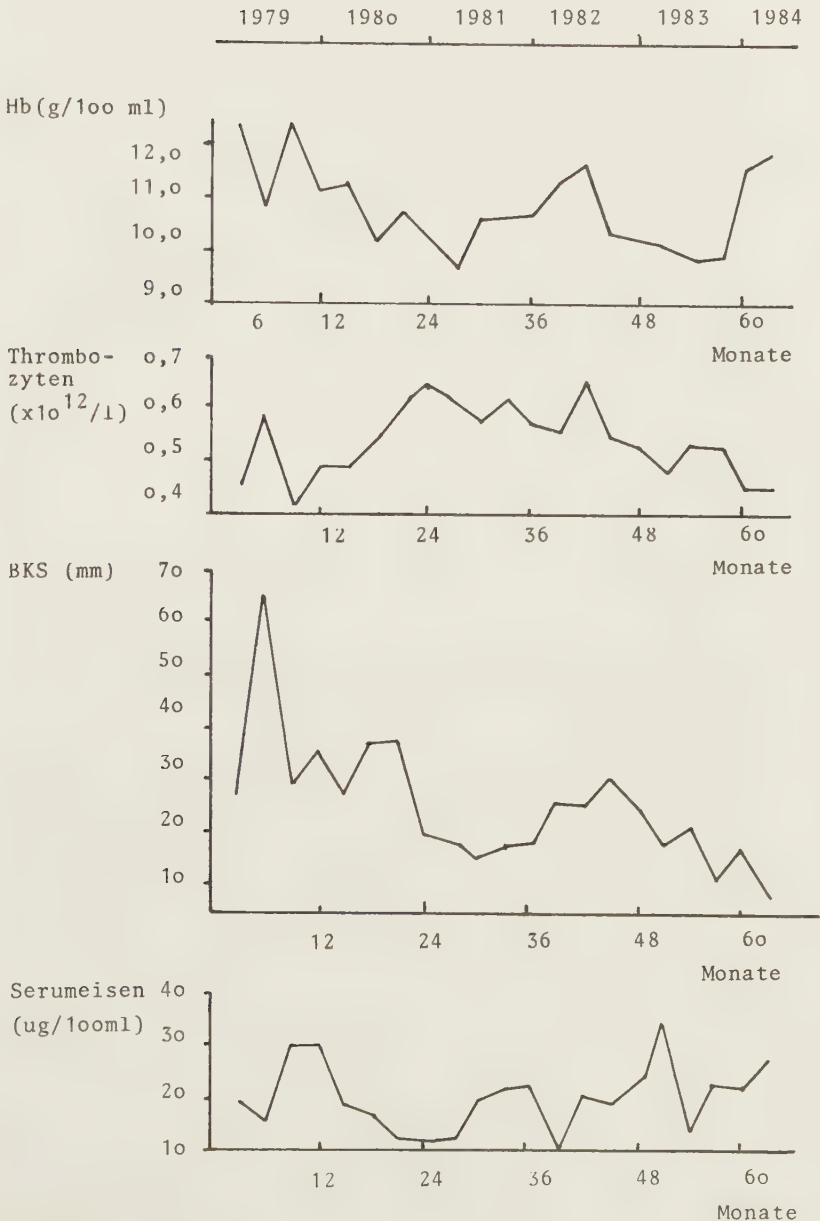
Tab. 24: Thrombozyten und Aktivität:

Thrombozyten $\times 10^{12}/l$	n	akuter Schub		BKS (1. Stunde)			Hb(g/100 ml)		Eisen (ug/100 ml)		
		sicher	fragl.	o-2o	21-4o	41-8o	>8o	(Durchschnitt)	o-4o	41-8o	>1oo
o,3-o,45	9	1	1	3	3	2	1	12,3	6	3	o
o,45-o,6	18	6	2	3	7	6	2	12,1	14	1	3
o,6-o,75	4	2	o	o	o	2	2	11,1	4	o	o
o,75-o,9	2	1	o	o	o	o	2	1o,7	1	1	o

Tab. 25: Thrombozytose und Aktivität:

Thrombozyten $\times 10^{12}/l$	n	akuter Schub		Anämie	BKS (Durchschnitt)	Leukozytose	Albumin ↓	α_2 Globulin ↑	β Globulin ↑	Globulin ↑
		sicher	fragl.							
o,3-o,44	9	1 (11%)	1 (11%)	2 (22%)	37	o	7 (78%)	5 (56%)	6 (67%)	
o,44-o,9	24	9 (37%)	2 (8%)	15 (62%)	57	16 (67%)	24 (100%)	15 (62%)	18 (75%)	

Abb. 1: Longitudinalverlauf der laborchemischen Veränderungen:
(Patientin U.G.; 71 Jahre, c.P. seit 16 Jahren)



5. 3. 1: Ergebnisse der Blutgerinnungsuntersuchungen:

Die subaquale Blutungszeit konnte aus organisatorischen Gründen nur bei 20 Patienten bestimmt werden.

Alle weiteren Gerinnungsuntersuchungen konnten bei allen Patienten durchgeführt werden.

Die Blutungszeit war bei 17 Patienten normal und bei 3 Patienten (15 %) über die Norm verlängert (höchster Wert: 6 ' 48 '). Die 3 Patienten mit verlängerter Blutungszeit hatten NSAR bzw. Analgetika eingenommen. Pathologische Werte kamen bei Patienten mit und ohne Thrombozytose vor (Tab. 26).

Quick und PTT waren bei allen Patienten entsprechend der Norm.

Fibrinogen - ein die Entzündungsaktivität der c. P. anzeigender Laborparameter - lag bei 13 Patienten im Normbereich. Eine Erhöhung kam sowohl bei den Patienten mit und ohne Thrombozytose vor, etwas ausgeprägter in der Thrombozytosegruppe (63 % gegenüber 56 % bei den Patienten ohne Thrombozytose). (Tab. 27).

Die Blutviskosität lag bei allen Patienten mit normalen Thrombozytenzahlen im Normbereich und war in der Thrombozytosegruppe einmal erhöht und 2 mal vermindert. Der durchschnittliche Wert war in der Thrombozytosegruppe mit 4,0 cps nur geringfügig höher als in der Nicht-Thrombozytosegruppe mit durchschnittlich 3,9 cps. (Tab. 28).

Tab. 26: Blutungszeit: Normal: 3 - 6 Minuten

	Blutungs- zeit	n	NSAR bzw. Analgetika	
			Ja	Nein
ohne Thrombo- zytose n = 6	normal	5	3	2
	verlängert	1	1	-
mit Thrombo- zytose n = 14	normal	12	11	1
	verlängert	2	2	-

Tab. 27: Fibrinogen: Normal: 200 - 400 mg / 100 ml

Thrombo- zyten $\times 10^{12}/l$	Fibrinogen (mg/100 ml)	n	NSAR bzw. Analgetika	
			Ja	Nein
$\leq 0,44$ n = 9	200 - 400	4 (44 %)	2	2
	401 - 455	5 (56 %)	4	1
	>455	0	-	-
> 0,44 n = 24	200 - 400	9 (37 %)	7	2
	401 - 455	10 (42 %)	9	1
	>455	5 (21 %)	4	1

Da der PAT I bekanntermaßen mit zunehmendem Alter überzufällig häufig pathologisch ausfällt, stellen wir die PAT I Ergebnisse, die Breddin (13) an gesunden Normalpersonen in Abhängigkeit vom Alter fand (Tab. 29) den eigenen PAT I Ergebnissen gegenüber. Tabelle 30 zeigt darüberhinaus die eigenen PAT I Ergebnisse in Beziehung zu Nikotin, der Einnahme von NSAR bzw. Analgetika, dem Vorliegen einer Thrombozytose und einer kardio - vaskulären Erkrankung.

Bei allen Patienten der unteren Altersgruppen (17 - 50) fiel der PAT I pathologisch aus. Diese Patienten hatten alle NSAR bzw. Analgetika eingenommen. Bei den über 50 Jährigen war der PAT I bei 5 Patienten, die NSAR bzw. Analgetika eingenommen hatten und bei einem Patienten ohne derartige Medikamente normal.

Pathologische Testergebnisse kamen unter Patienten mit und ohne Thrombozytose vor.

2 Patienten mit koronarer Herzerkrankung wiesen einen normalen PAT I auf, alle übrigen Patienten mit einer kardio-vaskulären Erkrankung hatten ein pathologisches PAT I Ergebnis.

Tab. 28: Viskosität: Normal: Frauen: 3,2 - 4,8 cps
Männer: 4,8 - 6,5 cps

	Viskosität	n	NSAR/Analgetika	
			Ja	Nein
ohne Thrombozytose n = 9	normal	9	6	3
mit Thrombozytose n = 24	normal	20	17	3
	erhöht	1	1	-
	vermindert	3	2	1

Tab. 29: Altersabhängigkeit der Ergebnisse im PAT I bei
Gesunden nach Breddin (13):

PAT I Stufe I u. II	Alter			
	< 30	30-40	40-50	50-60
	93 %	86 %	70 %	45 %

Tab. 30 : Eigene Ergebnisse im PAT I : Normal : Stufe I und II

Alter (Jahre)	Patient	PAT I Stufe		Raucher	NSAR/Anal- getika	Thrombo- zytose	kardio - vaskuläre Erkrankung
		≤ 2	> 2				
< 30	L.R.		+	+	Diclofenac	-	-
	M.M.		+	-	Piroxicam	-	-
	M.I.		+	-	Piroxicam	-	-
30-40	M.A.		+	-	Indometacin	+	-
40-50	D.B.		+	+	Ibuprofen	+	-
	B.H.		+	-	Indometacin	+	-
	H.A.		+	+	Diclofenac	+	-
	P.M.		+	-	Pirazolac	+	-
	W.C.		+	-	Diclofenac	-	Thrombophlebitis
50-60	S.M.		+	+	Acenetacin, Oxyphenbutazon	+	AVK
	F.A.		+	-	Diclofenac	+	-
	G.G.	+		-	Diclofenac	+	-
	K.M.	+		+	-	-	-
	L.I.	+		-	Ibuprofen	+	-
	M.J.		+	-	Diclofenac	+	-
	Sch.K.		+	-	-	+	AVK, KHK
> 60	A.A.		+	-	-	+	-
	B.T.		+	-	Isoxicam	+	-
	B.M.		+	-	Indometacin	+	-
	F.E.		+	-	Diclofenac	+	-
	F.L.		+	-	Piroxicam	-	-
	N.K.		+	-	-	-	-
	Ö.L.		+	-	Diclofenac	+	-
	E.M.	+		-	Fenbufen	+	-
	W.G.		+	-	Piroxicam	+	-
	S.F.		+	-	-	+	KHK
	G.R.	+		-	ASS	+	KHK
	U.G.	+		-	Indometacin	+	KHK
	S.M.L.		+	-	Diclofenac	+	AVK
	T.H.		+	-	-	-	AVK
	S.G.		+	-	Indometacin	+	AVK, KHK
	S.K.		+	+	-	+	AVK
	I.C.		+	-	Diclofenac	-	Z.n.Phlebothrom- bose

5. 3. 2: Immunologische Ergebnisse:

Die Ergebnisse der quantitativen Immunglobulinuntersuchung, die bei 31 Patienten vorlagen, sind in Tabelle 31 aufgezeigt: IgG war bei 33 Prozent der Patienten ohne Thrombozytose und bei 32 Prozent der Patienten mit Thrombozytose erhöht; IgA in 33 bzw. 27 Prozent erhöht und IgM in 11 bzw. 9 Prozent der Fälle erhöht. Seltener waren die einzelnen Immunglobuline erniedrigt (0 - 9 %).

Wie bereits erwähnt, waren 22 Patienten seropositiv (RF Titer im Waaler - Rose Test im Verlauf der c. P. mindestens einmal 1 : 64) und 11 Patienten seronegativ. Der Latextest zur Zeit der Untersuchung reichte von einfach bis dreifach positiv und die Titer im Waaler - Rose Test (gemessen nur an LTT - positiven Patienten) von 1 : 8 bis zu 1 : 4096.

Tabelle 32 gibt die Ergebnisse der Rheumafaktoren, der antinukleären Antikörper und der Komplementfaktoren wieder.

Von den insgesamt 11 Patienten mit Rheumaknoten waren 10 Patienten seropositiv und eine Patientin seronegativ, bei der allerdings die Dauer der Erkrankung unter einem Jahr lag.

Die antinukleären Antikörper waren im ANA - Suchtest bei 22 Patienten (67 %) negativ und bei 11 Patienten (33 %) positiv. Bei den 11 Patienten mit positiven ANA wurde der Titer der Zellkernantikörper gegen DNS

Tab. 31: Immunglobuline quantitativ:

	IgG		IgA		IgM	
	normal	↑	normal	↑	normal	↑
ohne Thrombozythose n = 9	6 (67%)	3 (33%)	6 (67%)	3 (33%)	8 (89%)	1 (11%)
mit Thrombozytose n = 22	14 (63%)	7 (32%)	15 (68%)	6 (27%)	18 (82%)	2 (9%)

Tab. 32: Rheumafaktoren, antinukleäre Antikörper I: ohne Thrombozytose (n = 9)
und Komplement: II: mit Thrombozytose (n = 24)

	LTT		WR +		ANA		C 3		C 4	
	pos.	neg.	≤1:32	≥1:64	pos.	neg.	normal	↑	normal	↑
I	7 (78%)	2 (22%)	4 (57%)	3 (43%)	4 (44%)	5 (56%)	5 (56%)	4 (44%)	4 (44%)	1 (12%)
II	17 (71%)	7 (29%)	12 (71%)	5 (29%)	7 (29%)	17 (71%)	12 (50%)	12 (50%)	21 (88%)	2 (8%)

+ : Gruppe I : n = 7; Gruppe II : n = 17; da nur bei LTT - positiven Patienten durchgeführt.

bestimmt, der normalerweise unter 10 Prozent Bindung beträgt. Die DNS Bindung reichte bei unseren Patienten von sehr schwach positiv (entsprechend 0 Prozent DNS) bis zu maximal schwach positiv (entsprechend 6 Prozent DNS) bei einem Patienten.

Eine Erhöhung des Komplementfaktors C 3 kam insgesamt in 16 von 33 Fällen vor und zwar in 44 Prozent der Fälle mit Thrombozytose. Zu einer C 3 Erniedrigung kam es in keinem Fall.

C 4 war bei 4 von 9 Patienten ohne Thrombozytose erhöht (44 %) und bei einem Patienten erniedrigt (12 %). In der Thrombozytosegruppe war das C 4 bei 1 von 24 Patienten erhöht (4 %) und bei 2 Patienten erniedrigt (8 %).

Die Zirkulierenden Immunkomplexe (Tab. 33) waren bei den Patienten ohne Thrombozytose in 44 Prozent der Fälle im Normbereich, in 44 Prozent auf einen Wert zwischen 10 und 30 % erhöht und in 12 Prozent auf über 60 % erhöht.

Tab. 33: Zirkulierende Immunkomplexe:

	C ₁ q - Bindung (Prozent)			
	< 10	10 - 30	31 - 60	> 60
ohne Thrombozytose n = 9	4 (44%)	4 (44%)	0	1 (12%)
mit Thrombozytose n = 24	3 (12%)	16 (67%)	4 (17%)	1 (4%)

6: Diskussion:

6. 1: Allgemeine und rheumatologische Befunde:

In unserer Untersuchung waren die Frauen mit knapp 94 Prozent gegenüber der zu erwartenden Geschlechtsverteilung von 4 : 1 bei der chronischen Polyarthrits etwas überrepräsentiert. Da Hernandez (39) keine Beziehung zwischen Geschlecht und dem Auftreten einer Thrombozytose fand, ist anzunehmen, daß das scheinbar häufigere Auftreten einer Thrombozytose bei Frauen in unserer Untersuchung durch die kleine Fallzahl bedingt ist.

Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung sind in unserer Untersuchung die unteren Altersgruppen unterrepräsentiert; das entspricht vergleichbaren Untersuchungen, da der Erkrankungsgipfel der c. P. im 4. Jahrzehnt liegt (38). Allerdings lag der Erkrankungsgipfel unserer Patienten doppelt so häufig im 5. Jahrzehnt als im 4. Jahrzehnt. Der Unterschied mag an der Schwierigkeit liegen, den Beginn der c. P., die ja durch ein Prodromalstadium gekennzeichnet ist, eindeutig festzulegen. In unserer Untersuchung wurde retrospektiv die Angabe gelegentlicher Gelenkschmerzen ohne lokale und serologische Entzündungszeichen nicht als c. P. gewertet. Damit könnte der vergleichsweise spätere Beginn der chronischen Polyarthrits bei unseren Patienten erklärt sein.

21 Prozent unserer Patienten gaben eine familiäre Belastung mit c. P. an; das entspricht den Angaben Hartmanns (38), der ein 3 - 6 mal häufigeres Auftreten der c. P. angibt, bei mit c. P. erkrankten Verwandten ersten Grades, und damit auf eine genetische Disposition des Bindegewebes und der immunologischen Reaktionsweise hinweist.

Der Krankheitsverlauf unserer Patienten war in einem hohen Prozentsatz (76 %) progredient und alle Patienten hatten einen polyartikulären Gelenkbefall.

Subkutane Rheumaknoten kamen bei 33 Prozent unserer Patienten vor; das entspricht annähernd der Angabe von Hartl (37), der das Vorkommen von Rheumaknoten mit ca. 20 Prozent angibt.

Rau (61) fand in einer Untersuchung an c. P. Patienten in ca. 25 Prozent der Fälle eine Hepatomegalie und in einem hohen Prozentsatz Erhöhungen der GOT, GPT, Gamma GT und der alkalischen Phosphatase. Unter 102 an c. P. Patienten durchgeführten Leberbiopsien fand er in ca. 35 Prozent der Fälle normales Gewebe; die übrigen (pathologischen) Befunde deutete er in 37 Prozent der Fälle als mäßig bis ausgeprägte Hepatitis und den Rest als Fettleber. In unserer Untersuchung lag in 3 Fällen eine Hepatomegalie und in 9 Fällen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine diffuse Leberparenchymschädigung mit pathologischen Leberparametern vor. Zur Erklärung bieten sich Veränderungen im Sinne einer Leberbeteiligung bei chronischer Polyarthritits oder Schädigung durch die - in großer Zahl und über lange Zeit - eingenommenen Medikamente an. Rau nimmt in der oben erwähnten Studie an, daß die Leberschädigung bei der c. P. Ausdruck des rheumatischen Grundprozesses ist und nicht mit der medikamentösen Therapie der c. P. zusammenhängt.

6. 2: Gefäßkrankungen bei chronischer Polyarthrititis mit Thrombozytose:

Die arterielle Verschlusskrankheit ist keineswegs eine seltene Erkrankung: Reihenuntersuchungen an Berufstätigen ergaben in 1 Prozent der 15 - 39 Jährigen und in 2 Prozent der 45 - 54 Jährigen und in über 6 Prozent der 55 - 64 Jährigen einen Arterienverschluss der Extremitäten (64).

In der eigenen Untersuchung fanden wir bei 11 von 33 Patienten pathologische kardio - vaskuläre Befunde:

2 Patienten wiesen Erkrankungen des Venensystems auf (rezidivierende Thrombophlebitis bzw. Z. n. Phlebothrombose).

3 Patienten hatten eine koronare Herzerkrankung und 6 Patienten (18 %) eine asymptomatische arterielle Verschlusskrankheit, entsprechend dem Stadium I nach Fontaine (68). 2 dieser 6 Patienten wiesen zusätzlich Abgangstenosen im Bereich der hirnversorgenden Arterien auf und sind - da sie abgesehen von gelegentlichem Schwindel keine weiteren Symptome angaben - dem Stadium I der cerebrovaskulären Insuffizienz (17) zuzuordnen. Ein Patient hatte neben dem Verschluss einer Unterschenkelarterie zwei Myokardinfarkte bei koronarer Herzerkrankung durchgemacht.

Unter den 9 Patienten, die pathologische Befunde im arteriellen Bereich aufwiesen, hatten 8 Patienten Risikofaktoren für eine Durchblutungsstörung und alle Patienten waren mit mindestens 55 Lebensjahren der höheren Altersgruppe zuzuordnen.

Unsere Fallzahlen sind natürlich zu klein, um statistische Schlüsse zu ziehen. Da wir jedoch überzufällig häufig bei unseren Patienten arterielle Durchblutungsstörungen feststellten, können wir nicht ausschließen, daß die sekundäre Thrombozytose bei c. P. die Entstehung arteriosklerotischer Durchblutungsstörungen neben den bekannten Risikofaktoren möglicherweise begünstigt.

Vergleicht man das Ausmaß der beobachteten Thrombozytose unserer Patienten mit bzw. ohne kardio - vaskulärer Erkrankung, so zeigen sich zwischen den beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede. Vergleicht man jedoch die Dauer der Thrombozytose (Tabelle 15), so zeigt sich, daß bei unseren Patienten mit kardio - vaskulärer Erkrankung die Thrombozytose doppelt so häufig über 3 Jahre bestand als bei den Patienten ohne Gefäßerkrankungen.

Wie in Kapitel 2. 4. ausgeführt, ist uns nur ein Fall bekannt, in dem über arterielle Durchblutungsstörungen aufgrund der Thrombozytose bei c. P. berichtet wurde. Der Patient wies keine weiteren Risikofaktoren auf.

Dagegen fanden andere Untersucher, daß Patienten mit sekundärer Thrombozytose in Bezug auf Gefäßerkrankungen im allgemeinen asymptomatisch waren, im Gegensatz zu den Patienten mit primärer Thrombozytose, bei denen häufig Thrombosen im arteriellen und venösen Bereich vorkommen (35, 80, 83).

Nach unseren Ergebnissen muß offen bleiben, ob eine - über einen längeren Zeitraum bestehende - sekundäre Thrombozytose eine begünstigende Rolle in der Entstehung thrombotischer Gefäßerkrankungen spielt. Prospektive Studien über einen längeren Zeitraum wären geeignet, die Koinzidenz von thrombotischen Gefäßerkrankungen und sekundärer Thrombozytose zu klären.

Da sowohl die c. P. als auch arterielle Durchblutungsstörungen häufige Erkrankungen sind, ist es nicht erstaunlich, wenn man gelegentlich beide Erkrankungen gleichzeitig sieht. Anschütz (1) weist darauf hin, daß c. P. Patienten gelegentlich zusätzlich Durchblutungsstörungen haben und daß es "untragbar ist, wenn immer wieder Patienten mit eindeutig fehlenden Fußpulsen und einem intermittierenden Hinken in der Vorgeschichte zunächst als Rheumatiker behandelt werden, wo doch die genaue Anamneseerhebung und die Betastung einer typischen Pulsstelle die Diagnose sofort herbeiführen könnte".

6. 3: Laborbefunde:

Nach Hamilton (36) kommt es bei der c. P. zu einer "milden Anämie" mit einem Hämoglobingehalt von 9 - 11 g / 100 ml, die typischerweise normochrom und normozytär ist. Obwohl die Normalwerte in unserem Labor den von Hamilton angegebenen Hb Werten entsprechen, war der Hb bei unseren Patienten nur in 5 Fällen auf unter 11 g / 100 ml vermindert und die Anämie war fast immer hypochrom und mikrozytär. Die durchschnittlichen Hb Werte unserer Patienten entsprachen in etwa den von Hutchinson (41) gefundenen Durchschnittswerten, jeweils in Beziehung gesetzt zur Thrombozytenzahl. Übereinstimmend mit Farr (24), Hernandez (39), Hutchinson (41) und Selroos (70) fanden wir unter den Patienten mit Thrombozytose häufiger eine Anämie als unter den Patienten ohne Thrombozytose.

Nach Böni (9) ist bei den c. P. Patienten (unabhängig von den Thrombozytenwerten) die Blutsenkungsgeschwindigkeit meist auf 40 - 80 mm in der ersten Stunde beschleunigt. Bei unseren Patienten lag die BKS durchschnittlich bei 51 in der ersten Stunde, lag jedoch annähernd gleich häufig bei Werten unter 40 wie bei Werten über 40. In der Studie von

Selroos (70) betrug die BKS durchschnittlich 73 nach der ersten Stunde bei den Thrombozytosepatienten und bei unseren Patienten mit Thrombozytose bei 57 / Stunde.

Nach Seidel (69) geht eine erhöhte BKS unter der Behandlung mit Antirheumatika wie zum Beispiel Prednison, Phenylbutazon und Indometacin u. a. zurück, als Ausdruck der Verminderung der Prozeßaktivität. Böni macht in der zitierten Literaturstelle keine Angabe über andere Einflußgrößen und in der erwähnten Studie von Selroos waren Patienten mit Kortikoiden und oder immunsuppressiver Therapie ausgeschlossen. Da die Mehrzahl unserer Patienten NSAR und oder Kortikoide bekam, könnte die in unserer Untersuchung weniger ausgeprägte BKS - Beschleunigung so erklärt werden.

Übereinstimmend mit Farr (24, 25), Hernandez (39) und Selroos (70) war die durchschnittliche BKS . Beschleunigung bei unseren Patienten mit Thrombozytose deutlicher ausgeprägt als bei den Patienten ohne Thrombozytose.

Bei unseren Patienten waren auch die Verschiebungen der Serumproteine (Albuminverminderung, Erhöhung der alpha₂ - und Gamma - Globuline) ausgeprägter in der Thrombozytosegruppe als in der Nicht - Thrombozytosegruppe. Das entspricht den Ergebnissen von Farr (24, 25) und Hutchinson (41), die eine Beziehung zwischen Thrombozytose und niedrigen Serumalbuminwerten fanden. Hernandez (39) fand neben einer signifikanten Albuminverminderung auch eine signifikante Gamma - Globulin Erhöhung bei den Patienten mit Thrombozytose, verglichen mit Patienten ohne Thrombozytose.

Farr (24) und Selroos (70) fanden eine positive Korrelation zwischen Thrombozytose und Leukozytose. Bei unseren Patienten kam eine Erhöhung der Leukozyten nur bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Thrombozytose vor. Dieser Befund muß allerdings nach unserer Meinung mit Vorsicht interpretiert werden, da es für die Erhöhung der Leukozytenzahl 2 Einflußgrößen gibt:

- 1: Die Aktivität der Erkrankung und
- 2: Steroide, die wiederum eher bei hoher Aktivität der Erkrankung eingesetzt werden.

Steroide können auch zu einer geringen Erhöhung der Thrombozytenzahl führen; so lag die durchschnittliche Thrombozytenzahl bei den Patienten, die Steroide einnahmen, erwartungsgemäß etwas höher, als bei den Patienten ohne Steroide. Die Patienten mit dem höchsten Thrombozytenwert ($0,88 \times 10^{12} / l$) unserer Untersuchung hatte zum gleichen Zeitpunkt keine Steroide eingenommen; wir können somit annehmen, daß die erhöht gemessenen Thrombozytenwerte unserer Patienten nicht ausschließlich auf die Einnahme von Steroiden zurückzuführen sind.

Das Serumeisen war bei unseren Patienten durchweg niedrig, die Eisenbindungskapazität in 5 von 26 Fällen vermindert und 4 mal über die Norm erhöht. Hutchinson (41) fand ebenfalls keine signifikante Beziehung zwischen Thrombozytose und erniedrigtem Serumeisen. Über die Beurteilung der Eisenbindungskapazität in Zusammenhang mit Thrombozytose liegen nach unserem Wissen keine Vergleichsuntersuchungen vor.

Der Serumharnstoff war bei einem Drittel der Patienten mit ausnahmslos normalem Kreatininwert erhöht. Dixon (19) fand in einer Doppelblindstudie an 20 c. P. Patienten, die mit Indometacin und Piroxicam behandelt wurden, bei beiden Medikamenten

einen leichten Anstieg des Blutharnstoffs ohne gleichzeitige Kreatininerhöhung. Jeweils hatte sich der Harnstoffanstieg unter Plazebobehandlung wieder normalisiert. Der Autor nimmt daher an, daß es unter der Behandlung mit NSAR zu einer Erhöhung des Harnstoffes kommt. Da 26 Patienten unserer Untersuchung NSAR einnahmen, könnte die häufige Serumharnstofferhöhung in Zusammenhang mit diesen Medikamenten stehen.

6.3.1: Blutgerinnung:

In unserer Untersuchung war die subaquale Blutungszeit 3 mal verlängert, wobei alle 3 Patienten NSAR und oder Analgetika eingenommen hatten. Da die Blutungszeit durch ASS verlängert sein kann und die NSAR über einen ähnlichen Mechanismus (Hemmung der Prostaglandinsynthese und Hemmung der Thrombozytenaggregation) wie ASS wirken (78), nehmen wir an, daß die Verlängerung der Blutungszeit auf die Wirkung der Medikamente zurückzuführen sind, wenngleich die Blutungszeit bei 14 Patienten trotz Einnahme von NSAR im Normbereich lag. Unsere Ergebnisse stimmen überein mit den Angaben von Zucker et al. (83) und Williams (80), die ebenfalls an Patienten mit sekundärer Thrombozytose eine normale Blutungszeit fanden.

Die Ergebnisse unserer Patienten im Quick und PTT Test entsprachen der Norm Zucker und Miehle (83) untersuchten u.a. auch die PTT an Patienten mit primärer und sekundärer Thrombozytose und fanden in beiden Gruppen normale Werte. Eine Beeinflussung von Quick und PTT durch NSAR bzw. Analgetika nehmen wir nicht an, da Jacotot (42) keine signifikante Veränderung dieser Tests nach Behandlung mit Piroxicam fand und auch Krzywanek (46) keine

Beeinflussung durch Diclofenac - Behandlung fand. Allerdings wurden die Gerinnungsuntersuchungen in dieser Untersuchung nach einer niedrigen Dosierung des Antirheumatikums durchgeführt.

Conn et al. (16) untersuchten die Fibrinogenkonzentration an 41 c. P. Patienten. An der Untersuchung waren 19 Patienten mit und 22 Patienten ohne Vasculitis beteiligt. Das durchschnittliche Plasmafibrinogen war in allen Gruppen erhöht und betrug in der Gruppe der Patienten ohne Vasculitis in 82 Prozent der Fälle über 400 mg / 100 ml. In unserer Untersuchung war der Fibrinogenspiegel bei 61 Prozent der Patienten auf über 400 mg / 100 ml erhöht. Die Fibrinogenerhöhung war bei unseren Patienten mit Thrombozytose häufiger und stärker ausgeprägt im Vergleich zu den Patienten ohne Thrombozytose. Das stimmt mit den Ergebnissen von Farr (24) überein, der eine signifikante Beziehung zwischen Thrombozytose und Fibrinogenerhöhung fand.

Nach den Ergebnissen von Dixon (19), der keine Beeinflussung der Plasmaviskosität durch Indometacin und Piroxicam fand, nehmen wir an, daß NSAR keinen Einfluß auf die Viskosität haben. Der Durchschnittswert unterschied sich bei unseren Patienten mit bzw. ohne Thrombozytose mit 4,0 bzw. 3,9 cps nur minimal. Dagegen fanden Farr (24) und Hutchinson (41) signifikant höhere Plasmaviskositätswerte bei ihren Patienten mit Thrombozytose gegenüber den Patienten ohne Thrombozytose.

Überzufällig häufig (in 27 von 33 Fällen) fiel der PAT I Test bei unserer Untersuchung pathologisch aus. In den Altersgruppen von 17 - 50 Jahren, in denen an Gesunden in der Mehrzahl der Fälle ein normales PAT I Ergebnis gefunden

wird, fielen bei uns alle PAT I Ergebnisse pathologisch aus. 3 dieser Patienten waren Raucher und alle Patienten dieser Altersgruppen hatten NSAR bzw. Analgetika eingenommen. In der Altersgruppe von 50 - 60 Jahren, in der ein normales PAT I Ergebnis nur noch in 45 Prozent der Fälle gefunden wird, fanden wir 3 normale und 4 pathologische Testergebnisse. Bei den über 60 Jährigen fiel der PAT I Test in 14 von 17 Fällen pathologisch aus.

Krzywanek (46) untersuchte an 12 Patienten im PAT I die Plättchenaggregation vor und nach Einnahme von Diclofenac in einer Dosierung von 3 mal 25 mg / Tag. Bei 10 Patienten zeigte die Plättchenaggregation nach der Einnahme von Diclofenac keine Veränderung, bei einem Patienten war bereits vor Einnahme von Diclofenac eine gesteigerte Plättchenaggregation nachweisbar, die unter Diclofenac weiterbestand und bei einem Patienten fiel eine gesteigerte Aggregation gegenüber den Vorwerten auf, die der Autor nicht als Medikamentenwirkung interpretiert, da 10 Patienten keine Veränderung zeigten.

In unserer Untersuchung nahmen 10 Patienten Diclofenac ein, allerdings in einer wesentlich höheren Dosierung (zwischen 100 und 200 mg / Tag) als in der erwähnten Studie. Somit können wir eine Beeinflussung der PAT I Ergebnisse durch eine höhere Dosierung nicht - steroidaler Antirheumatika nicht ausschließen.

Erwartungsgemäß hatten fast alle Patienten (9 von 11) mit einer kardio - vaskulären Erkrankung ein pathologisches PAT I Ergebnis.

Von den 24 Patienten mit bestehender Thrombozytose zur Zeit

unserer Untersuchung fiel der PAT I Test in 19 Fällen pathologisch aus.

Auch unter Berücksichtigung der Einflußgrößen Alter und Nikotinabusus auf den PAT I stellten wir bei unseren Patienten überzufällig häufig Veränderungen im Sinne einer gesteigerten Plättchenaggregation fest. Als Erklärung bieten sich entweder Begleitwirkungen der nicht - steroidalen Antirheumatika in hoher Dosierung mit überwiegender Wirkung auf die Prostacyclinsynthese oder Thrombozytenfunktionsstörungen aufgrund der höheren Konzentration der Thrombozyten an.

Mc Clure (54) führte Thrombozytenfunktionstests durch an Patienten mit Thrombozythämie und Thrombozytose, wovon allerdings nur ein Patient eine chronische Polyarthritidis hatte. In der Thrombozytosegruppe fand er bei 2 von 9 Patienten eine verlängerte Blutungszeit, die jedoch nicht mit der Thrombozytenzahl korrelierte. Die Thrombozytenadhäsion unterschied sich in der Thrombozytosegruppe nicht signifikant von gesunden Personen, und die 5-Hydroxytryptaminkonzentration der Thrombozyten sowie Aufnahme des Hydroxytryptamins waren nur bei 2 Patienten, die splenektomiert waren, vermindert.

Ginsburg (34) machte eine ähnliche Untersuchung und fand bei den Patienten mit primärer Thrombozytose signifikante pathologische Befunde bei Plättchenaggregationstests, während pathologische Aggregation bei Patienten mit sekundärer Thrombozytose ungewöhnlich war.

Zucker et al. (83) verglichen Patienten mit primärer und sekundärer Thrombozytose. Bei den 5 Patienten mit sekundärer Thrombozytose fielen alle durchgeführten Tests (Blutungszeit, Thrombozytenadhäsion sowie Thrombozytenaggregation und Plättchenfaktor 3 Aktivität, induziert durch ADP, Epinephrin und Kollagen) normal aus.

Dagegen fanden Colli et al. bei den meisten von 20 c. P. Patienten, von denen 9 eine Thrombozytose hatten, erhöhte Empfindlichkeit für Kollagen - und Epinephrin-induzierte Aggregation, verglichen mit gesunden matched - control Gruppen, und die erhöhte Empfindlichkeit war bei den Patienten mit Thrombozytose besonders ausgeprägt. Der Autor nimmt daher an, daß erhöhte Plasmaproteine die Funktion der Thrombozyten beeinflussen können, möglicherweise über einen Mechanismus, der mit der Thrombozytenaggregation zusammenhängt. Die hohen Spiegel von Akut Phase Proteinen in Verbindung mit Komplement, Immunglobulinen und Immunkomplexen könnten zu einer in vivo Veränderung des rheologischen Gleichgewichts führen und somit die Freisetzung von Thrombozytenbestandteilen begünstigen, die an der Aufrechterhaltung der Entzündungsreaktion beteiligt sind (15).

In unserer Untersuchung wurden in 27 von 33 Fällen pathologische Plättchenaggregationstests gefunden. Diese Ergebnisse weisen nach unserer Meinung auf mögliche Veränderungen der Thrombozytenfunktion bei sekundärer Thrombozytose hin, und es erscheint uns interessant, dieser Fragestellung in weiteren Untersuchungen nachzugehen.

6. 3. 2: Immunologie der chronischen Polyarthrits:

Bei der quantitativen Immunglobulinbestimmung waren in 10 von 29 untersuchten Fällen die IgG Fraktion und in 9 Fällen die IgA Fraktion erhöht. Die Veränderungen waren nicht häufiger in der Thrombozytosegruppe als bei den Patienten ohne Thrombozytose. Nach Genth (32) "ist die quantitative Bestimmung der Konzentration von Immunglobulin G, M und A in der Diagnostik entzündlich rheumatischer Erkrankungen von untergeordneter Bedeutung, da es keine krankheitstypischen Immunglobulinkonstellationen gibt und der Grad der pathologischen Veränderungen einzelner Immunglobuline nicht gut mit der Aktivität oder bestimmten Manifestationen der Erkrankungen korreliert."

In unserer Untersuchung waren 67 Prozent der Patienten seropositiv in Übereinstimmung mit der Literatur. Der Waaler - Rose Test war dagegen zur Zeit unserer Untersuchung nur bei 8 Patienten (24 %) mit einem Titer von mindestens 1 : 64 positiv. Das ist nicht überraschend, da es ca. bei einem Drittel der Patienten unter einer Basistherapie mit Goldsalzen oder D - Penicillamin zu einem Titerabfall bzw. einer Negativierung des Rheumafaktornachweises kommt, wobei dieser Effekt allerdings in der Regel vom therapeutischen Erfolg unabhängig ist (32).

Die Literaturangaben über einen Zusammenhang zwischen Thrombozytose und Rheumafaktoren lassen unterschiedliche Meinungen erkennen: Während Hernandez (39) und Hutchinson (41) einen Zusammenhang verneinten, fanden Farr (24, 25) und Selroos (70) eine Korrelation zur Höhe des WR Titers.

In unserer Untersuchung war der WR Titer ohnehin selten positiv und dies häufiger bei den Patienten ohne Thrombozytose. Wegen der oben diskutierten, therapeutisch bedingten Veränderung des Rheumafaktors erscheint es uns nicht sinnvoll, die Höhe des Titters im Waaler - Rose Test im Zusammenhang mit der Aktivität der Erkrankung zu bewerten.

Nach Vischer (75) läßt sich allerdings ein Zusammenhang zwischen RF und Klinik herstellen: "Sind Rheumaknoten vorhanden, dann werden praktisch immer Rheumafaktoren gefunden". Wir konnten das in unserer Untersuchung, in der mit Ausnahme einer Patientin (mit Erkrankungsdauer unter einem Jahr) alle Patienten mit Rheumaknoten seropositiv waren, bestätigen.

In unserer Untersuchung fiel der ANA - Suchtest in 11 Fällen positiv aus, entsprechend 33 Prozent. Das ist nicht überraschend, da in der Literatur das häufige Auftreten antinukleärer Faktoren bei der c. P. Eingang gefunden hat: Positive ANA kommen bei c. P. vor nach

- Frese (28) in 10 - 20 %;
- Vischer (75) in 10 - 30 % und nach
- Genth (31) in 20 - 60 %.

Nach Vischer (75) sind die antinukleären Faktoren kein Maß für die Aktivität der Erkrankung.

Demgegenüber nimmt Frese (28) nach seiner Untersuchung von 284 Patienten mit gesicherter c. P. eine deutliche Beziehung zwischen der Häufigkeit des Auftretens positiver antinukleärer Antikörper und der Schwere des Krankheitsbildes an.

In unserer Untersuchung war das Auftreten positiver ANA unter den Patienten mit Thrombozytose nicht häufiger als unter den Patienten mit normalen Thrombozytenzahlen. Hernandez (39) fand positive ANA auch annähernd gleich häufig bei Thrombozytosepatienten (21 %) und bei Patienten ohne Thrombozytose (18 %). In Hutchinsons Untersuchung (41) waren 24 Prozent der Patienten mit Thrombozytose ANA - positiv, dagegen keiner ohne Thrombozytose.

Die Zellkernantikörper gegen DNS waren in keinem Fall unserer Patienten mit positivem ANA - Suchtest über 10 Prozent erhöht und damit nicht pathologisch.

Hutchinson (41) fand bei seinen Thrombozytosepatienten öfters eine Komplementverminderung (C 3 bei allen 4 untersuchten Patienten vermindert), dagegen lag das C 3 bei zwei untersuchten Patienten ohne Thrombozytose im Normbereich. Eine C 3 Verminderung beobachteten wir in der Untersuchung in keinem Fall, jedoch war das C 3 in 49 Prozent aller Fälle erhöht, während das C 4 in 15 Prozent aller Fälle erhöht und in 9 Prozent vermindert war. Unsere Ergebnisse der Serumkomplementbestimmung entsprechen den Angaben von Vöni (9) und George (33), nach denen die Komplementfraktionen C 3 und C 4 bei der c. P. im allgemeinen normal oder erhöht und nur selten vermindert sind. Veränderungen zeigten sich bei unseren Patienten mit Thrombozytose nicht häufiger als bei den Patienten ohne Thrombozytose.

Aufgrund unserer immunologischen Ergebnisse (Antikörper gegen DNS <10 %, nur gering ausgeprägte Serumkomplementverminderung) konnte somit ein systemischer Lupus

erythematodes nicht nur klinisch sondern auch serologisch mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Die chronische Polyarthrititis gehört zu den Erkrankungen, bei denen zirkulierende Immunkomplexe im Serum gefunden werden (47). ZIK waren bei unseren Patienten in einem hohen Prozentsatz (79 Prozent der Patienten) mit über 10 % Bindung im C₁q - Bindungstest erhöht. Rapoport (60) fand in einer Untersuchung an 70 c. P. Patienten, daß eine Beziehung bestand zwischen Immun- und Komplementablagerungen in Blutgefäßen der Haut, Vasculitis, Rheumaknoten und zirkulierenden Immunkomplexen. Wenngleich ZIK häufiger bei unseren Patienten mit Thrombozytose vorkamen, verglichen mit den Patienten ohne Thrombozytose, zeigte sich bei der Höhe des Titters kein eindeutiger Unterschied in den beiden Gruppen. Vergleichbare Untersuchungen, die einem möglichen Zusammenhang zwischen Thrombozytose und ZIK nachgehen, sind uns nicht bekannt.

Zusammenfassend waren im Vergleich zu den Patienten, die zur Zeit unserer Untersuchung normale Thrombozytenzahlen hatten, bei den Patienten unserer Untersuchung mit Thrombozytose

- die BKS höher entsprechend den Ergebnissen von Farr und Hernandez (24, 39)
- war ein Anämie häufiger aufgetreten entsprechend den Ergebnissen von Farr, Hernandez, Hutchinson und Selroos (24, 39, 41, 70).
- eine Albuminverminderung häufiger entsprechend den Ergebnissen von Farr, Hernandez und Hutchinson (24, 25, 39, 41)
- alpha₂ - Globulin häufiger erhöht

- Gamme - Globulin häufiger erhöht entsprechend den Ergebnissen von Hernandez (39)
- Leukozytose häufiger entsprechend den Ergebnissen von Farr und Selroos (24, 70) und
- ein akuter Schub der Erkrankung häufiger.

Gleich häufig sahen wir bei unseren Patienten mit bzw. ohne Thrombozytose:

niedriges Serumeisen entsprechend den Ergebnissen von Hutchinson (41)

niedrige Eisenbindungskapazität

- Erhöhungen der Immunglobuline IgG und IgA
- positive Rheumafaktoren entsprechend den Ergebnissen von Hernandez und Hutchinson (39, 41)
- positive antinukleäre Antikörper
- Komplementerrhöhung bzw. -verminderung und
- zirkulierende Immunkomplexe.

Alle Autoren sind sich einig über einen Zusammenhang von Thrombozytose und Krankheitsaktivität der c. P. (41, 70, 71). Wir haben in unserer Untersuchung die mit der Aktivität der Entzündung einhergehenden Laborparameter von Patienten mit Thrombozytose verglichen mit den Laborwerten von Patienten, die zu dieser Zeit normale Thrombozytenzahlen aufwiesen, die aber im Verlauf ihrer Erkrankung ebenfalls eine Thrombozytose hatten.

Wir ziehen aus den Literatur- und eigenen Ergebnissen folgende Schlüsse:

- 1: Ein Teil der c. P. Patienten weist bei hoher Aktivität der Gelenkerkrankung eine sekundäre Thrombozytose auf. Bei dieser Gruppe von Patienten ist die Bestimmung der Thrombozytenzahl neben anderen klinischen und laborchemischen Befunden geeignet, die Aktivität der Erkrankung festzustellen.

- 2: Eine Beziehung zwischen Thrombozytose und Krankheitsaktivität ist nicht spezifisch für die c. P., sondern kommt auch bei anderen Erkrankungen vor (25, 73, 74).
- 3: Es kommt bei hoher Aktivität der c. P. nicht zwingend notwendig zu einer Thrombozytose.
- 4: Die Ursache der Thrombozytose bei der chronischen Polyarthrititis ist bisher u. E. nach ungeklärt.

7: Zusammenfassung:

Bei Patienten mit primärer Thrombozytose kommt es erfahrungsgemäß häufig zu Thrombosen im arteriellen und venösen Bereich. Um zu untersuchen, ob diese Zusammenhänge auch bei sekundärer Thrombozytose deutlich werden, wurden 33 Patienten mit gesicherter chronischer Polyarthrit und sekundärer Thrombozytose im Verlauf ihrer Grunderkrankung auf das Vorliegen von arteriellen und venösen Durchblutungsstörungen hin untersucht. 2 Patienten wiesen Erkrankungen des Venensystems auf (rezidivierende Thrombophlebitis bzw. z. n. Phlebothrombose). Bei 24 Patienten war eine arterielle Verschlusskrankheit klinisch, einschließlich der systolischen Druckmessung mit der Ultraschall - Doppler - Methode an den Fußarterien, ausgeschlossen.

3 Patienten hatten eine koronare Herzerkrankung und 6 Patienten eine beginnende AVK. 3 der 6 Patienten mit AVK wiesen weitere pathologische kardio - vaskuläre Befunde auf: Eine Patientin hatte eine Abgangsstenose im Bereich der hirnversorgenden Arterien und eine koronare Herzerkrankung, eine Patientin hatte ebenfalls eine cerebro - vaskuläre Insuffizienz im Stadium I, und ein Patient hatte neben dem Verschluss einer Unterschenkelarterie zwei Myokardinfarkte bei KHK durchgemacht.

Es muß offen bleiben, ob die sekundäre Thrombozytose bei der c. P. neben den bekannten Risikofaktoren einen begünstigenden Einfluß auf die Entstehung thrombembolischer Gefäßerkrankungen hat; Vergleichsuntersuchungen zu dieser Fragestellung liegen bisher nicht vor.

Während Blutungszeit, Quick und PTT bei unseren Patienten keine wesentlichen Veränderungen zeigten, fanden wir in 27 von 33 Fällen eine gesteigerte Plättchenaggregation; als Erklärung nehmen wir entweder eine Begleitwirkung der nicht - steroidalen Antirheumatika in hoher Dosierung oder eine Veränderung der Thrombozytenfunktion durch die Thrombozytose an.

Die chronische Polyarthritits unserer Patienten mit Thrombozytose verläuft mit hoher klinischer und serologischer Aktivität: Der Gelenkbefall war bei allen polyartikulär und bei den meisten schubweise progredient. 11 Patienten wiesen subkutane Rheumaknoten auf; Patienten mit Rheumaknoten waren praktisch immer seropositiv. 27 Prozent der Patienten haben mit hoher Wahrscheinlichkeit einen diffusen Leberparenchymschaden, entweder medikamenteninduziert oder als Organbeteiligung im Sinne der Grunderkrankung. 11 Patienten wiesen eine Serumharnstoff-erhöhung bei normalem Kreatinin auf, die möglicherweise mit der Einnahme von nicht - steroidalen Antirheumatika zusammenhängt.

Patienten mit Thrombozytose hatten im Vergleich zu Patienten mit normalen Thrombozytenzahlen, die im Verlauf ihrer Erkrankung eine Thrombozytose aufwiesen, eine höhere BKS, häufiger eine Anämie, Albuminverminderung, alpha₂ - und Gammaglobulin-erhöhung sowie Fibrinogenerhöhung. Gleich häufig waren positive Rheumafaktoren, niedriges Serumeisen, erhöhte Viskosität, positive antinukleäre Antikörper, Komplementveränderungen und hohe Titer von zirkulierenden Immunkomplexen zu beobachten.

Ein Teil der c. P. Patienten weist bei hoher Krankheitsaktivität eine Thrombozytose auf; bei diesen Patienten weisen erhöhte Thrombozytenzahlen neben anderen Laborparametern auf einen akuten Schub der Erkrankung hin. Die Beziehung zwischen Aktivität und Thrombozytose kommt auch bei anderen Erkrankungen vor. Die Ursache der Thrombozytose bei der c. P. ist bisher unklar.

8: Anhang:

Erhebungsbogen C. P. und Thrombozytose:

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____

Geschlecht: männlich _____ weiblich _____

Familienanamnese c.P: pos. fraglich _____ negativ _____

Familienanamnese

Durchblutungsstörung: pos. _____ fraglich _____ negativ _____

Alter bei Beginn: -16 17-30 31-40 41-50 51-60 >60

Dauer der Erkrankung: <1 1-3 3-10 >10

Verlauf: Kontinuierlich _____ schubweise _____
 progredient _____ nicht progredient _____

	Ja	Nein
Fieber	_____	_____
Gewichtsverlust	_____	_____
Schmerzen	_____	_____
Belastungsschmerz	_____	_____
Nachtschmerz	_____	_____

bisheriger Gelenkbefall: große Gelenke _____ kleine Gelenke _____

untere Extremität _____ obere Extremität _____

Achsenskelett ja _____ nein _____

monartikulär _____ oligoartikulär _____ polyartikulär _____

PIP DIP MCP Hand Ellbogen Schulter Kiefer

Sternoclavicular HWS Hüfte Knie OSG Zehengelenk

Sakroiliacalgelenk Daumengrundgelenk Endgelenk

aktuell befallene Gelenke:

Morgensteife: aktuell	nein	<30'	30-60'	>60'
	—	—	—	—
maximal	nein	<30'	30-60'	>60'
	—	—	—	—

	ja	nein
Nikotin		
Hypertonie		
Diabetes		
KHK		
Claudicatio		
TIA (Schwindel, Sehstörung)		
Augenentzündungen		
Sicca Symptome		
obligate Entzündungszeichen		
Tendovaginitis		
Bakerzysten		
Rheumaknoten		
Karpaltunnelsyndrom		
Polyneuropathie		
Herzbeteiligung		
Lungenbeteiligung		
Hepatomegalie		
Splenomegalie		
Vaskulitis		
Psoriasis		
Ultraschalluntersuchung Abdomen		

Befund: _____

Echokardiographie: _____

Ultraschall Kniegelenk: _____

Stadien nach Steinbrocker:

Klinisch: I _____ II _____ III _____ IV _____

Radiologisch: I _____ II _____ III _____ IV _____

Basistherapiefreie Intervalle: Ja _____ Nein _____

Gelenkoperation Ja _____ Nein _____

Steroide früher: Ja _____ Nein _____

Steroide jetzt: Ja _____ Nein _____

_____ mg / Tag

<u>Basistherapie früher:</u>	Ja	Nein	<u>jetzt:</u>	Ja	Nein
Chloroquin Derivate	_____	_____		_____	_____
Gold oral	_____	_____		_____	_____
Gold i. m.	_____	_____		_____	_____
D - Penicillamin	_____	_____		_____	_____
Azathioprin	_____	_____		_____	_____
Endoxan	_____	_____		_____	_____

andere Medikamente: _____

Untersuchung:

Herz: _____

Leber: _____

Milz: _____

neurologisch: _____

Varicosis: _____

RR: _____

Rechts: _____ Links: _____

Systolischer Druck:

A. dorsalis pedis: _____

A. tibialis posterior: _____

<u>Gefäßstatus:</u>	Geräusche		Palpation	
	R	L	R	L
Carotis				
subclavia				
brachialis				
ulnaris				
radialis				
Aorta				
iliaca				
femoralis				
Adduktorenkanal				
poplitea				
dorsalis pedis				
tibialis posterior				

Besondere Auffälligkeiten: _____

Laborbefunde:

Hb _____	BKS _____	γ _____
Ery _____	Krea _____	Eisen _____
Hbe _____	Harnstoff _____	EBK _____
Hk _____	Ges. eiweiß _____	Alk. Phosphatase _____
MCV _____	Albumin _____	ANA _____
Leuko _____	α_1 _____	C 3 _____
Thrombo _____	α_2 _____	C 4 _____
Lympho _____	β _____	ZIK _____

LTT _____

WR _____

IgG _____

IgA _____

IgM _____

Blutungszeit _____

Quick _____

PTT _____

Viskosität _____

Fibrinogen _____

PAT _____

9: Literaturliste:

- 1 : ANSCHÜTZ, F; BERG, A: "Rheumatismus und arterielle Verschlußkrankheit"; in: SCHOEN, R; BÖNI, A; MIEHLKE, K. (Hrsg.): "Klinik der rheumatischen Erkrankungen". 1970; S. 576 - 579.
- 2 : BAUER, W: "Hämorrhagische Diathesen"; in: HEGGLIN, SIEGENTHALER (Hrsg.): "Differentialdiagnose innerer Krankheiten". 1980; S. 5. 1. - 5. 15.
- 3 : BEAN, R. H. D.: "Thrombocytosis in auto - immune disease". Bibliotheka Haematologica, 23, (1965), S. 43 - 49.
- 4 : BEGEMANN, H: "Praktische Hämatologie", 1982; "Hypochrome Anämien". S. 94 - 104.
- 5 : BEGEMANN, H; a. a. O: "Klinische und laboranalytische Differentialdiagnose der hämorrhagischen Diathesen", S. 268 - 273.
- 6 : BEGEMANN, H; a. a. O: "Dysproteinämien und Paraproteinämien". S. 319 - 325.
- 7 : BEGEMANN, H; a. a. O: "Gerinnungsuntersuchungen". S. 467 - 477.
- 8 : BELLER, F. K; EBERT, C: "Endocrine effects on blood coagulation and fibrinolysis "; in: VAN DE LOO, J; PRENTICE, C. R. M; BELLER, F. K. (Hrsg.): "The thromboembolic disorders". 1983; p. 493 - 499.
- 9 : BÖNI, A: "Laboratoriumsbefunde bei der pcP" in: SCHOEN, R; BÖNI, A; MIEHLKE, K. (Hrsg.): "Klinik der rheumatischen Erkrankungen". 1970; S. 162 - 165.
- 10: BOLLINGER, A: "Schmerzen bei Erkrankungen der Gefäße" in: HEGGLIN / SIEGENTHALER (Hrsg.): "Differentialdiagnose innerer Krankheiten". 1980; S. 27.1 - 27. 18.

- 11: BOLLINGER, A: "Ultraschall - Doppler - Methode"
in: KOLLER, F; DUCKERT, F: "Thrombose und Embolie".
1983; S. 115 - 119.
- 12: BREDDIN, K; GRUN, H; KRZYWANEK, H. J; SCHREMMER, W.
P: "Zur Messung der "spontanen" Thrombozytenaggre-
gation. Plättchenaggregationstest III. Methodik".
Klin. W. Schr. 53, 81 - 89 (1975).
- 13: BREDDIN, K; BAUKE, J: "Thrombozytenagglutination und
Gefäßkrankheiten". Blut 11; 144 - 164 (1965).
- 14: COCKBILL, S.R; HEPTINSTALL, S; TAYLOR, P.M:
"A comparison of the abilities of acetylsalicylic
acid, fluriprofen and indometacin to inhibit the
release reaction and prostaglandin synthesis in
human blood platelets". Br. J. Pharmac. (1979)
67, 73 - 78.
- 15: COLLI, S; MADERNA, P; TREMOLI, E; COLOMBO, F; CANESI,
B: "Platelet function in rheumatoid arthritis".
Scand. J. Rheumatology, 11: 139 - 143; 1982.
- 16: CONN, D. L; MC DUFFIE, F. C; KAZMIER, F. J; SCHROETER,
A. L; SUN, N. C. J: Coagulation abnormalities in
rheumatoid disease. Arthritis Rheum. 19, 1237 - 1243;
6; 1976.
- 17: DELANK, H. W: "Zerebrale Durchblutungsstörungen"
in: "Neurologie". 1981, Stuttgart. S. 172 - 199.
- 18: DI PERRI, T; LAGHI PASINI, F; AUTERI, A; VITTORIA, A;
MESSA, G. L: Effect of a single dose of piroxicam
on human platelet aggregation in vivo. Int. J. Tiss.
Reac. I (1 / 2); 161 - 162; 1979.
- 19: DIXON, A. S. J; DAVIES, J: Ein gekreuzter Doppelblind-
vergleich von Piroxicam und Indometacin bei der Behand-
lung von chronischer Polyarthritits (rheumatoide Arthri-
tis). Akt. rheumatol. 5 (1980) 19 - 28.

- 20: DJALDETTI, M; FISHMAN, P; CRETER, D; NOTTI, I: Ultra-structural and functional studies on human platelets incubated with Diclofenac Sodium (Voltaren). Acta haemat. 68, 285 - 294 (1982).
- 21: EBBE, S: Thrombopoetin. Blood 44; (1974); 605.
- 22: EHRENFELD, M; PENCHAS, S; ELIAKIM, M: Thrombocytosis in rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases, 1977, 36, 579 - 581.
- 23: FARR, M; WAINWRIGHT, A; SALMON, M; HOLLYWELL, C.A; BACON, P. A: Platelets in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol. Int. (1984); 4; 13 - 17.
- 24: FARR, M; SCOTT, D. L; CONSTABLE, T; HAWKER, R; HAWKINS, C. F: Thrombocytosis of active rheumatoid disease. Annals of the rheumatic diseases, 1983; 42; 545 - 549.
- 25: FARR, M; SCOTT, D. L; CONSTABLE, T; HAWKER, R; HAWKINS, C. F: Platelets and rheumatoid arthritis; Ann. Rheum. Dis. 40; (1981); 617 - 618.
- 26: FASSBENDER, H.G: Neue Aspekte in Pathologie und Pathogenese rheumatischer Erkrankungen. Therapiewoche 31, (1981); S. 6 - 7.
- 27: FORTH, W; HENSCHLER, D; RUMMEL, W: "Nebennierenrindenhormone" in: "Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie". Mannheim, 1980; 339 - 349.
- 28: FRESE, B; SCHUPP, R; DEICHER, H: Zur Bedeutung des Nachweises antinukleärer Antikörper bei der chronischen Polyarthrit; Z. Rheumaforschung: 32 (1973); 293 - 301.
- 29: GANZONI, A; RHYNER, K: "Anämien" in: HEGGLIN / SIEGENTHALER (Hrsg.): "Differentialdiagnose innerer Krankheiten". 1980; S. 4. 1 - 4. 31.

- 30: GARG, S. K; AMAROSI, E. L; KARPATKIN, S; Use of the megathrombocyte as an index of megakaryocyte number. New England J. Med; 284, 11; (1971).
- 31: GENTH, E: Aktueller Stand der serologischen und immunologischen Diagnostik entzündlich - rheumatischer Erkrankungen. Therapiewoche 31; (1981), S. 8 - 13.
- 32: GENTH, E: Der Stellenwert labormedizinischer Untersuchungen in der Diagnostik rheumatischer Krankheiten. Medica; 2. Sonderheft (1982); S. 24 - 34.
- 33: GEORGE, D; GLASS, D: Quantitation of complement proteins in rheumatic disease. Clinics in Rheumatic Diseases; 1983; Vol. 9, 1, 177 - 198.
- 34: GINSBURG, A. D: Platelet function in patients with high platelet counts. Ann. Intern. Med. 82; 1975; 506 - 511.
- 35: GONZENBACH, R; GRIMM, J; TRACHSLER, M; RHYNER, K: Häufigkeit und klinische Relevanz von Thrombozytosen. Schweiz. Med. Wschr. 112, (1982); 38 - 41.
- 36: HAMILTON, P. J: The haematology laboratory and the rheumatologist. Clinics in Rheumatic Diseases: Vol. 9, 1, 1983; 69 - 92.
- 37: HARTL, P. W: Zur Diagnose und Differentialdiagnose entzündlich - rheumatischer Erkrankungen. Medica. 2. Sonderheft; 1982; S. 7 - 23.
- 38: HARTMANN, F: "Erkrankungen der Gelenke" in: GROSS, R; SCHÖLMERICH, P. (Hrsg.): "Lehrbuch der inneren Medizin". Stuttgart, 1977; S. 968 - 982.
- 39: HERNANDEZ, L. A; ROWAN, R. M; KENNEDY, A. C; BUCHANAN, W. W: Thrombocytosis in rheumatoid arthritis: A clinical study of 200 patients. Rheumatology, 6, (1975); 635 - 640.

- 40: HUSSAIN, S; SCHWARTZ, J. M; FRIEDMAN, S. A; CHUA, S. N:
Arterial thrombosis in essential thrombocythemia.
American Heart Journal; (1978), 96, 1, 31 - 36.
- 41: HUTCHINSON, R. M; DAVIS, P; JAYSON, M. I: Thrombocytosis
in rheumatoid arthritis. Ann. rheum. Dis. (1976); 35
138 - 142.
- 42: JACOTOT, B: Wechselwirkung von Piroxicam mit oralen
Antikoagulantien. Akt. rheumatol. 5 (1980); 50 - 52.
- 43: KLINGEMANN, H. G; EGBRING, R: Thrombophilie - Risiko-
faktor für venöse Thrombosen. Die gelben Hefte; XXIII;
(1983); 149 - 154.
- 44: KOLLER, F: "Prädisposition zur Thrombose (Thrombo-
philie) aufgrund klinischer Befunde". In: KOLLER, F;
DUCKERT, F. (Hrsg.): "Thrombose und Embolie". Basel
1983. 51 - 83.
- 45: KRZYWANIEK, H. J; GRUN, H; BREDDIN, K: "Thrombozyten-
funktionstests" in: ENGLHARDT, A; LOMMEL, H. (Hrsg.)
"Diagnostik hämorrhagischer Diathesen". Weinheim, 1977,
Band 4; 131 - 158.
- 46: KRZYWANIEK, H. J; BREDDIN, K: Beeinflusst Diclofenac die
orale Antikoagulantientherapie und die Plättchenaggre-
gation? Med. Welt. 28, 1843 - 1845; (1977).
- 47: LAKHA, S: Immune complexes. Clinics in rheumatic
diseases. London; 1983; 9, 1; 199 - 225.
- 48: LAKHA, S; CARR, W. P; JEFFERY, M. S: Immune complexes
and acute phase proteins in chronic inflammatory joint
disease, chronic inflammatory bowel disease, parasitic
diseases and lymphoma. European Society for clinical
Investigation; 1982; 22.
- 49: LÜTHY, R; SIEGENTHALER, W: "Status febrilis" in:
HEGGLIN / SIEGENTHALER (Hrsg.): "Differentialdiagnose
innerer Krankheiten". Stuttgart, 1980; 6. 1.
- 6. 63.

- 50: MALCOLM, A. J: Diagnostic pathology in rheumatology. Clinics in Rheumatic Diseases, London, 1983; Vol. 9, 1 : 36 - 39.
- 51: MARBERT, G. A: "Prädisposition zur Thrombose aufgrund von Laboratoriumsbefunden" in: KOLLER, F; DUCKERT, F. (Hrsg.). "Thrombose und Embolie". Basel, 1983; 85 - 101.
- 52: MARGARETTEN, W; MC KAY, D. G: The requirement for platelets in the active Arthus reaction. Am. J. Pathol. 64 (1971); 257 - 270.
- 53: MATHIES, H; WOLFF, E: Untersuchungen zur klinischen Wirkung des Antirheumatikums Piroxicam. MMW; 1980; Nr. 3; 99 - 102.
- 54: MC CLURE, P. D; INGRAM, G. I. C; STACEY, R. S; GLASS, U. H; MATCHETT, M. O: Platelet function tests in thrombocythemia and thrombocytosis. Brit. J. Haemat. 1966; 12, 478 - 498.
- 55: MOWAT, A; HOTHERSALL, T. E: Nature of anemia of rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 27, 345.
- 56: PATRONO, C; CIABATTONI, G; GRECO, F; GROSSI - BELLONI, D: Comparative evaluation of the inhibitory effects of Aspirin - like drugs on prostaglandin production by human platelets and synovial tissue. Raven Press, New York; 1976; 125 - 131.
- 57: PIETSCHMANN, H; SILBERBAUER, K. F; RING, F; SINZINGER, H: Diclofenac und Thrombozytenaggregation. Wiener Medizinische Wochenschrift; 24 ; 1977; 747 - 750.
- 58: PITNEY, W. R: "Disorders of platelets" in: HOFFBRAND, A. V; LEWIS, S. M. (Hrsg.): "Haematology". London, 1972; 594.

- 59: RANE, A; OELZ, O; FROLICH, J. C; SEYBERTH, H. W;
SWEETMAN, B. J; WATSON, J. T; WILKINSON, G. R;
OATES, J. A: Relation between plasma concentration
of indometacin and its effect on prostaglandin
synthesis and platelet aggregation in man.
Clin. Pharmacol. Ther. (1978) ; 23 ; 6; 658 - 668.
- 60: RAPOPORT, R. J; KOZIN, F; MACKEL, S. E; JORDON, R. E:
Cutaneous vascular immunfluorescence in rheumatoid
arthritis. The American Journal of Medicine; 68;
1980; 325 - 331.
- 61: RAU, R: Langzeittherapie der chronischen Polyarthri-
tis mit Felden unter besonderer Berücksichtigung
der Leberfunktion. Therapiewoche 31 ; (1981);
25 - 28.
- 62: ROPES, M. W: Diagnostic criteria for rheumatoid
arthritis 1958 Revision. Ann. rheum. Dis. (1958)
18, 49 - 51.
- 63: RUDGE, S. R; JONES, J. K. L; MACFARLANE, A:
Coronary and peripheral vascular occlusion due to
rheumatoid arteritis. Postgraduate Medical Journal;
(1981), 57; 196 - 198.
- 64: SCHETTLER, G: "Krankheiten der Arterien" in:
"Innere Medizin". Stuttgart. 1980, Band I;
197 - 216.
- 65: SCHILLING, F: Rheuma - differentialdiagnostische
Gesichtspunkte. Therapiewoche 31 (1981), 14 - 17.
- 66: SCHOOP, W: "Praktische Angiologie", Stuttgart,
1975: "Erkrankungen der Arterien". 2 - 8.
- 67: SCHOOP, W: a. a. O: "Ultraschall - Doppler -
Methode". 86 - 89.
- 68: SCHOOP, W: a. a. O: "Diagnostik arterieller Ver-
schlußkrankheiten". 110 - 113.
- 69: SEIDEL, K: "Laboratoriumsmethoden (Routinemethoden):
BKS, CRP, Elektrophorese" in: SCHOEN, R; BÖNI, A;
MIEHLKE, K. (Hrsg.): "Klinik der rheumatischen Er-
krankungen". Berlin, 1970; 50 - 54.

- 70: SELROOS, O: Thrombocytosis in rheumatoid arthritis. Scand. J. Rheumatology. 1: 136 - 140 (1972).
- 71: SMITH, A. F; CASTOR, C. W: Connective tissue activation. XII. Platelet abnormalities in patients with rheumatoid arthritis. Journal of Rheumatology, 5 : 2; 1978; 177 - 183.
- 72: STEINBROCKER, O; TRAEGER, C. H; BATTERMAN, R. C: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. J. Amer. Med. Ass; 140; 659 - 662; (1949).
- 73: VALENTINI, G; CHIANESE, U; TIRRI, G; GIORDANO, M: Thrombocytosis and thrombocytopenia in rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis. 41 (1982) p. 437.
- 74: VALENTINI, G; CHIANESE, U; TIRRI, G; GIORDANO, M: Über Thrombozytose bei progredienter generalisierter Sklerose (Sklerodermie) und bei anderen Rheumakrankheiten. Z. Rheumatol. 37, 1978, 233 - 241.
- 75: VISCHER, T. L: "Serologie der chronischen Polyarthritis" in: SCHOEN, R; BÖNI, A; MIEHLKE, K. (Hrsg.): "Klinik der rheumatischen Erkrankungen". 1970; 82 - 90.
- 76: VOLLERTSEN, R. S; FUSTER, V; CONN, D. L; LUTHRA, H. S; MC DUFFIE, F. C; BOWIE, E. J; ILSTRUP, D. M: In vivo platelet survival in rheumatoid arthritis. Mayo Clin. Proc. 57; 1982; 620 - 624.
- 77: VREEKEN, J; VAN AKEN, W. G: Spontaneous aggregation of blood platelets as a cause of idiopathic thrombosis and recurrent painful toes and fingers. The Lancet. 25; 1971; 1394 - 1397.
- 78: WEISS, H. J: "Acquired qualitative platelet disorders" in: WILLIAMS, W. J; REUTLER, E; ERSLER, A. I; LICHTMAN, A. (Hrsg.): "Haematology". 1983; 1355 - 1362.

- 79: WILDFEUER, A: Pharmakologische und pharmakokinetische Aspekte von Piroxicam. Therapiewoche 31, 1981, 19 - 20.
- 80: WILLIAMS, W. J: "Thrombocytosis" in: WILLIAMS, W. J; REUTLER, E; ERSLER, A. I; LICHTMAN, A. (Hrsg.): "Haematology". 1983. 1342 - 1345.
- 81: WISEMAN, E. H: Piroxicam (Felden): Theorie und Wirkungsweise. Akt. rheumatol. 5; (1980); 1 - 8.
- 82: ZUBLER, R. H; NYDEGGER, U; PERRIN, L. H: Circulating and intraarticular immune complexes in patients with rheumatoid arthritis. Correlation of 125 J - C₁q - binding activity with clinical and biological features of the disease. J. of clinical Investigation; 57; 1308 - 1319 (1976).
- 83: ZUCKER, S; MIELKE, C. H: Clasification of thrombocytosis based on platelet function tests: Correlation with hemorrhagic and thrombotic complications. J. Lab. Clin. Med. 1972; 80; 3; 385 - 394.

Für die Überlassung des Themas, wertvolle Anregungen und
Durchsicht dieser Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. med.
M. Schattenkirchner.

Bei Herrn Dr. med. K. Krüger und Herrn Dr. med. H. Piechowiak
bedanke ich mich ganz herzlich für die hervorragende Betreuung
bei der Durchführung dieser Arbeit.

Frau J. Ullrich danke ich für die Erstellung des Manuskripts.

LEBENS LAUF

3. 8. 1954 geboren in München
Eltern: Erwin Apelt, Jurist
Hedwig Apelt, geb. Riedner,
Bibliothekarin

1960 - 64 Volksschule an der Südlichen Auffahrtsallee

1964 - 73 Neusprachliches Gymnasium (Nymphenburger)

1973 - 76 und Studium der Politischen Wissenschaften und
1977 - 78 der Philosophie an der LMU München

1976 - 77 Freiwilliges Soziales Jahr

1978 - 83 Studium der Medizin an der LMU München

WS 1983 Approbation

seit

Sept. 84 Tätigkeit am Max-Planck-Institut für
Psychiatrie als Stipendiatin.

